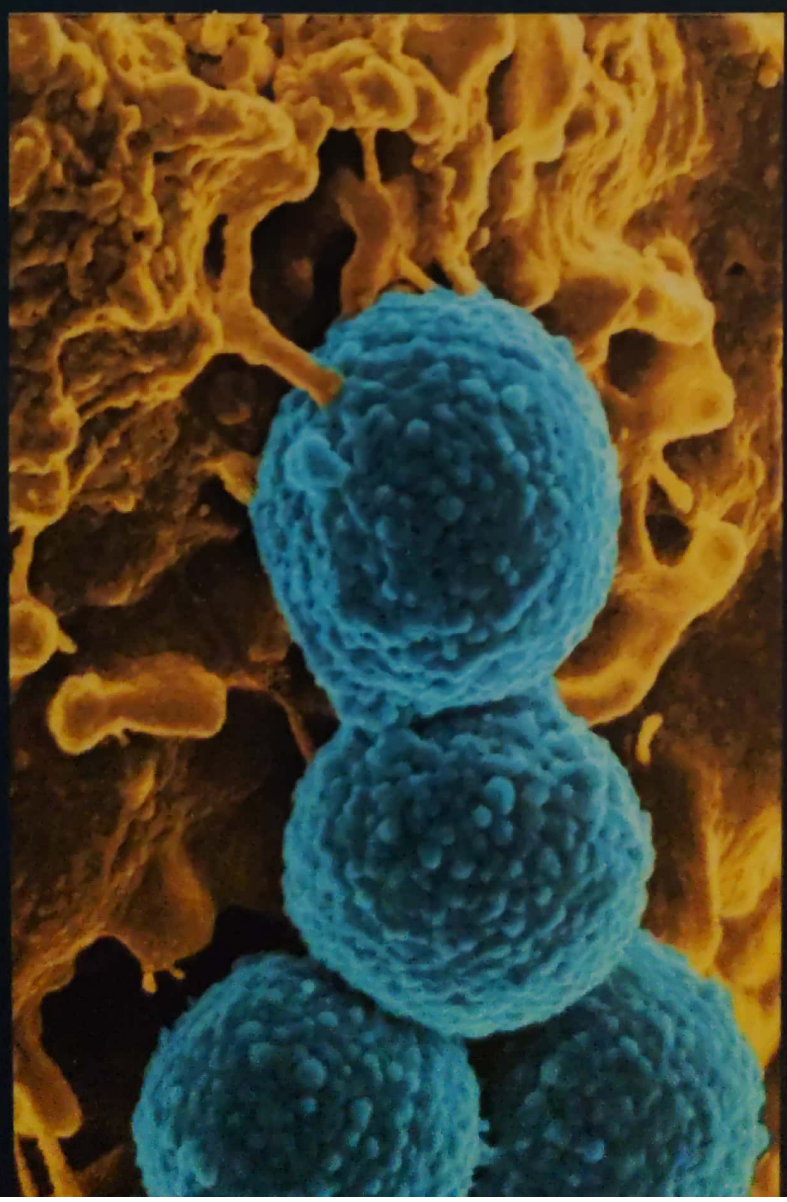
EGIDIA MIFTODE
DANIELA LECA

INFECȚII STAFILOCOCICE

Diagnostic şi strategii terapeutice actuale



JUNIMEA

EGIDIA MIFTODE
DANIELA LECA

INFECȚII STAFILOCOCICE

Diagnostic şi strategii terapeutice actuale

Scanned with OKEN Scanner

Material editat cu fonduri ce provin din bugetul Grantului CNCSIS "MONITORIZAREA REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE A TULPINILOR DE STAFILOCOC IMPLICATE ÎN INFECȚIILE COMUNITARE ŞI NOSOCOMIALE ÎN SPITALUL CLINIC DE BOLI INFECȚIOASE IAŞI "

Director de grant: Conf. dr. Egidia Miftode
Membrii echipei: Prof. dr. V. Luca, Conf. dr. Olivia Dorneanu, Dănuț Teodor, Luminița Cochior, Eduard Năstase.
UNIVERSITATEA DE MEDICINA ŞI FARMACIE "GR. T. POPA", IAŞI

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
MIFTODE, EGIDIA GABRIELA
Infecții stafilococice : diagnostic și strategii terapeutice actuale / Egidia Miftode, Daniela Leca – Iaşi: Junimea, 2008
Bibliogr.
ISBN 978-973-37-1315-9

I. Leca, Daniela

616.98 :579.861

© EGIDIA MIFTODE, DANIELA LECA
© EDITURA JUNIMEA, IAŞI – ROMÂNIA

Scanned with OKEN Scanner

EGIDIA MIFTODE
DANIELA LECA

INFECȚII STAFILOCOCICE

Diagnostic şi strategii terapeutice actuale

EDITURA JUNIMEA
IAȘI – 2008

Scanned with OKEN Scanner

ABREVIERI

SSTI infecții stafilococice de părți moi
MSSA - *S. aureus* meticilino-sensibil
MRSA - *S. aureus* meticilino-rezistent
CA- MRSA - *S. aureus* meticilino-rezistent comunitar
PVL - leucocidina Panton-Valentine
VAP – pneumonie acută de ventilație
HAP – pneumonia asociată îngrijirilor medicale
IDU – consumatori de droguri i.v.
STSS – sindromul de șoc toxic stafilococic.
SSSS – sindromul stafilococic de piele opărită (staphylococcal scalded skin syndrome).
SCCmec- caseta cromozomială stafilococică mec
VISA – *S. aureus* cu sensibilitate intermediară la vancomicină
VRSA – *S. aureus* rezistent la vancomicină
ESBL – beta-lactamaze cu spectru extins
GP – Gram-pozitiv
GN– Gram-negativ
EPV – endocardita pe proteză valvulară
EI – endocardita infecțioasă

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

INTRODUCERE 7

I. PRINCIPII GENERALE DE DIAGNOSTIC
ŞI TRATAMENT A INFECŢIILOR STAFILOCOCICE..... 9
Egidia Miftode 9

II. ETIOPATOGENIA INFECŢIEI STAFILOCOCICE..... 14
Egidia Miftode 14

III. EVOLUŢIA METICILINO-REZISTENŢEI..... 28
Egidia Miftode, Luminița Cochior 28

IV. ANTIBIOTICE NOI ACTIVE PE STAFILOCOCII
METICILINO-REZISTENŢI 38
Egidia Miftode 38

V. MECANISME DE REZISTENŢĂ LA ANTIBIOTICE
ALE S. AUREUS..... 47
Egidia Miftode, Olivia Dorneanu 47

VI. INFECŢII ALE PIELII ŞI ŢESUTURILOR MOI 58
Egidia Miftode, Daniela Leca..... 58

VII. INFECŢIILE PICIORULUI DIABETIC 71
Egidia Miftode 71

VIII. INFECŢII RESPIRATORII 76
Egidia Miftode 76

Scanned with OKEN Scanner

IX. ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ 88
Egidia Miftode 88

X. INFECȚIILE DE CATETER 101
Egidia Miftode, Daniela Leca 101

XI. MENINGITA STAFILOCOCICĂ 108
Egidia Miftode 108

XII. ABCESUL EPIDURAL (EPIDURITA) 116
Egidia Miftode 116

XIII. INFECȚII OSTEO-ARTICULARE 119
Egidia Miftode 119

BIBLIOGRAFIE 128

ANEXE 149

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

În cursul ultimilor 20 de ani epidemiologia infecţiilor severe a suferit o modificare majoră, cu creşterea procentului de implicare a bacteriilor Gram-pozitiv, care au devenit principala cauză a numeroase infecţii. Acest profil etiologic caracterizează mai ales infecţiile sistemice a căror cauză sunt patogenii Gram-pozitiv în 70% din cazuri şi infecţiile post-chirurgicale, unde bacteriile Gram-negativ au fost depăşite ca frecvenţă de cele Gram-pozitiv.

Tot în aceeaşi perioadă de timp am asistat la o creştere substanţială a rezistenţei la antibiotice a germenilor Gram-pozitiv, în particular a *S. aureus*, cu o creştere alarmantă a ratei de rezistenţă la meticilină (MRSA) şi, mai recent, cu emergenţa unor tulpini de *S. aureus* vancomicino-heterorezistente (hVISA), intermediare, sau a unor tulpini rezistente la vancomicină (VRSA)

Stafilococii rămân agenţi patogeni extrem de virulenţi, la originea unei morbidităţi importante şi foarte variate, implicaţi atât în infecţii comunitare, cât, mai ales, nosocomiale. Morbiditatea şi mortalitatea atribuită stafilococilor devine preocupantă prin prisma dezvoltării rezistenţelor la clase majore de antibiotice antistafilococice (betalactamine, fluoroquinolone, glicopeptide), aceste rezistenţe fiind multiple, heterogene şi transmisibile, reprezentând substratul unor complicaţii infecţioase critice, ameninţătoare vital, faţă de care ne putem găsi într-un viitor apropiat în situaţii de impas terapeutic.

Stabilirea unor regimuri terapeutice adaptate profilului local de rezistenţă trebuie să se bazeze pe cele mai bune dovezi privind testarea sensibilităţii, ceea ce va limita emergenţa de

Scanned with OKEN Scanner

tulpini rezistente, va creşte rata de vindecare şi va reduce costurile tratamentului.

Determinarea cu precizie a magnitudinii afecțiunilor cauzate de MRSA este încă un deziderat greu de atins, iar stabilirea celor mai eficiente metode de control a MRSA suscită numeroase controverse. Utilizarea metodelor epidemiologice, a testelor moleculare rapide, izolarea pacienților cu risc, aplicarea noilor regimuri de decontaminare şi restricția unor clase de antibiotice sunt strategii promițătoare pentru limitarea transmiterii MRSA, iar identificarea de noi molecule antibacteriene cu noi moduri de acțiune va permite eludarea mecanismelor de rezistență ale stafilococilor.

Scanned with OKEN Scanner

I. PRINCIPII GENERALE DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT A INFECȚIILOR STAFILOCOCICE

Egidia Miftode

Procesul decizional în fața unui pacient cu o infecție probabil stafilococică, consultat în **ambulator**, include următoarele întrebări la care vom răspunde în cele ce urmează :

1. Care este gradul de severitate al bolii?
2. Se poate face diferențierea între o infecție cu MSSA şi una cu MRSA?
3. Dacă se suspectează MRSA, este mai probabil ca acesta să fie CA-MRSA sau HA-MRSA?
4. Sunt necesare investigații microbiologice suplimentare, şi dacă da, care sunt acestea?
5. Se impune inițierea unei antibioterapii empirice/definitive (dacă există rezultate microbiologice) ?
6. Se impune drenajul chirurgical sau alte terapii adjuvante?
7. Este necesară spitalizarea pacientului?
8. Care este conduita vis a vis de contacți?

Infecțiile determinate de *S. aureus* meticilino-rezistent asociat îngrijirilor medicale (HA-MRSA) se diferențiază de cele determinate de *S. aureus* meticilino-rezistent dobândit în comunitate (CA-MRSA) prin unele particularități clinice şi de laborator (tabel 1).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1. Caracteristici ale infecției cu HA-MRSA versus CA-MRSA (după Nathwani) (121)

Parametri	HA-MRSA	CA-MRSA
Pacient tipic	Vârstnic, debilitat şi/sau cu o afecțiune cronică sau severă	tânăr, sănătos anterior; studenți, atleți, personal militar
Localizarea infecției	Frecvent bacteriemie fără o localizare evidentă a infecției; plăgi chirurgicale, ulcere cutanate, catetere IV şi urinare; pneumonie asociată ventilației	Predilecție pentru infecții ale țesuturilor moi (celulită şi abcese). Pneumonie comunitară necrozantă, şoc septic, infecții osteo-articulare.
Transmitere	În centre de îngrijiri medicale; risc scăzut de transmitere la contacții din familie.	Dobândită în ambulator. Poate disemina la membrii familiei sau ai echipei sportive.
Locul de stabilire a diagnosticului	La cei spitalizați, dar creşte frevența infecțiilor de părți moi şi a celor urinare cu HA-MRSA în medicina primară	În ambulator
Istoric medical	Antecedente de colonizare, infecție cu MRSA, intervenție chirurgicală recentă; internare în spital /centre de îngrijire, tratamente cu antibiotice; dializă, catetere permanente	Fără antecedente semnificative sau contact cu sistemul sanitar

Scanned with OKEN Scanner

Virulența tulpinii infectante	Diseminarea în comunitate este limitată, genele PVL sunt de regulă absente	Diseminarea în comunitate se produce cu ușurință. Genele PVL sunt, de regulă, prezente și determină predispoziția pentru infecții ale țesuturilor moi și ale plămânului.
Sensibilitatea la antibiotice	Frecvent multirezistente, opțiuni terapeutice limitate.	În general sensibile la mai multe antibiotice decît HA-MRSA

Tabel 2. Persoane cu risc crescut de a dezvolta infecții cu CA-MRSA (după Nathwani)

- Copiii < 2 ani
- Atleții
- Personalul militar
- Persoanele din centre de ocrotire
- Veterinarii, posesorii de animale de companie, crescătorii de porci
- Pacienții cu afecțiuni post-virale/post-gripale și/sau persoanele cu pneumonie severă
- Persoanele cu infecții stafilococice de părți moi
- Istoric de colonizare/infecție recentă cu CA-MRSA
- Tratamente cu antibiotice în anul premergător, în mod particular fluoroquinolone și macrolide.

Scanned with OKEN Scanner

Investigații de laborator

Se recomandă efectuarea de culturi la pacientul examinat în ambulator în următoarele situații:

- Dacă se suspectează **CA-MRSA** - pe baza manifestărilor clinice şi a factorilor de risc;
- Dacă pacientul prezintă furuncule recurente sau abcese (cel puțin 2 în 6 luni);
- Dacă infecția este severă (extensivă sau progresivă cu manifestări de sepsis) pacientul trebuie spitalizat (se practică culturi de la nivelul leziunilor, hemoculturi, etc).

Testare pentru PVL (leucocidina Panton-Valentine) prin PCR.

Genele care codifică PVL pot fi regăsite atât la tulpinile de MSSA cât şi la cele de MRSA. MSSA PVL-pozitiv prezintă un profil al sensibilității la antibiotice variabil în timp ce majoritatea tulpinilor de MRSA PVL-pozitiv (testate în UK) sunt sensibile la ciprofloxacină (69,70,121).

Antibiotice anti MRSA

Agenți topici şi proceduri de decontaminare

A. Agenți topici: mupirocina şi acidul fusidic utilizate singure sau în combinație cu clorhexidina topică, bacitracina, sau cu antibiotice administrate oral (cotrimoxazol, rifampicină, doxiciclină).

B. Proceduri de decontaminare: enterală, orofaringeană şi nazală.

Scanned with OKEN Scanner

Antimicrobiene sistemice (oral, iv.)

I. Inhibitori de transpeptidază/transglicozilază:
   - glicopeptide: vancomicina, oritavancina.
   - lipoglicopeptide: teicoplanin, dalbavancin, telavancin
   - beta-lactamine: ceftobiprol, ceftarolina

II. Antibiotice ce lezează membrana celulară
   - lipopeptide: daptomicina.

III. Inhibitori ai sintezei proteice:
   - oxazolidinone: linezolid
   -macrolide-lincosamide-streptogramine: quinupristin/dalfopristin
   - glicilcicline: tigeciclina.

IV. Inhibitori de dehidrofolat reductază:
   - diaminopirimidine: iclaprim.

Strategii generale de prevenție a infecțiilor cu MRSA

1. Supraveghere activă și feed-back al informațiilor;
2. Implementarea metodelor de laborator:
   a. culturi de supraveghere (medii cromogene)
   b. metode de testare a sensibilității
   c. detecția rapidă a genei mecA
   d. tipare: tulpini şi platforme genice (SCCmec)
3. Precauții epidemiologice generale
   -Pacienți: izolare, igiena contactului, bariere
   -Personalul din mediul sanitar: spălare pe mâini, folosire alcool, clorhexidină, controlul statusului de purtător.
4. Programe educaționale.

Scanned with OKEN Scanner

II. ETIOPATOGENIA INFECȚIEI STAFILOCOCICE

Egidia Miftode

În cursul ultimilor 50 de ani, *Staphylococcus aureus* s-a dovedit a fi un patogen uman dinamic şi creativ care a câştigat cel mai profund respect al clinicienilor. Un sfert din indivizii din întreaga lume sunt purtători ai unei tulpini de *S. aureus* la un moment dat, iar acea tulpină de colonizare este responsabilă, în general, de producerea infecției.

S. aureus cauzează o varietate de boli infecțioase, de la infecții cutanate superficiale la infecții sistemice severe, mediate de toxine (sindromul şocului toxic, scarlatina stafilococică, sindromul stafilococic de piele opărită, toxiinfecția stafilococică, purpura fulminans stafilococică) .

Acest succes al stafilococului ca patogen şi abilitatea sa de a cauza o mare varietate de infecții se datorează unei game largi de factori de virulență: factori ce eludează mecanismele de apărare ale gazdei, factori de invazie tisulară, factori implicați în producerea de sindroame septice şi toxemice, factori de aderare la celulele endoteliale şi membrana bazală.

Cu excepția toxemiei baza moleculară a patogenicității *S. aureus* este multifactorială, depinzînd de expresia unei clase largi de produse ale genelor accesorii care include proteine asociate peretelui celular şi proteine extracelulare.

Acest incredibil succes în producerea bolii se datorează caracteristicilor asociate cu gradul de susceptibilitate al gazdei (extremele de vârstă, bolile cronice, intervențiile chirurgicale, dispozitivele implantate, sau imunodepresia), cu o anumită tulpină (factori genetici, factori de virulență, uşurința colonizării, rezistență la antibiotice), precum şi unor caracteristici epidemiologice (portaj, transmitere, breşe în aplicarea măsurilor de control ale infecției).

Scanned with OKEN Scanner

Ca urmare a numeroaselor modificări ale *S. aureus* în ultimii 50 ani se impune ca noi să fim şi mai dinamici şi să dăm dovadă de o creativitate cel puţin similară pentru a contracara eficient această infecţie.

DE CE ESTE STAPHYLOCOCCUS AUREUS UN PATOGEN FORMIDABIL?

I. ***S. aureus* este agentul etiologic a numeroase tipuri de infecţii şi sindroame toxice.**
II. ***S. aureus* produce numeroase tipuri de factori de virulenţă reglaţi de sisteme adaptative**
III. ***S. aureus* are abilitatea de a persista în celulele gazdei**
IV. **Ne confruntăm cu emergenţei unor tulpini pan-rezistente/CA-MRSA.**

Diferitele seturi de factori de virulenţă sunt importante în diferite boli:

Infecţiile stafilococice pot fi clasificate în 3 sindroame de bază

I. LEZIUNI SUPERFICIALE

a. abcese ale părţilor moi
b. infecţii ale plăgilor

II. INFECŢII PROFUNDE ŞI SISTEMICE

- Osteomielite
- Endocardite
- Pneumonii
- Bacteriemii, etc

Scanned with OKEN Scanner

III. SINDROAME TOXEMICE

- Sindromul şocului toxic (TSS)(determinat de toxina şocului toxic stafilococic - TSST-1, enterotoxine B, C)
- Scarlatina stafilococică (datorate TSST-1 şi enterotoxinelor stafilococice)
- Sindromul stafilococic de piele opărită (SSSS) (datorat exfoliatinelor)
- Toxiinfecţia stafilococică (datorată enterotoxinelor stafilococice serotip A-R)
- Purpura fulminans stafilococică (TSST-1, enterotoxina B, C)

Majoritatea diferenţelor dintre tulpinile de *S. aureus* se datorează prezenţei elementelor mobile: plasmide, bacteriofagi, insule de patogenicitate, transpozoni şi secvenţe de inserţie. Numeroşi factori de virulenţă sunt codificaţi de elementele mobile.

Expresia majorităţii factorilor de virulenţă ai *S. aureus* este controlată de locusul **agr** ce codifică o cale a cărei ligand de activare este un peptid sensibil la densitatea bacteriană (peptid autoindus)(123).

Sistemele reglatorii globale ale stafilococului sunt agr şi sar care determină ce factori de virulenţă sunt produşi în diferite faze de creştere sau ca răspuns la mediul local.

Agr este un sistem reglator global ce operează prin modularea şi controlarea expresiei majorităţii genelor ce codifică factori de virulenţă. Fiind autoindus de un peptid se constituie ca un senzor al densităţii bacteriene.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1. Factori de virulență

TOXINE	PROTEINE DE SUPRAFAȚĂ
✓ Toxina-alfa ✓ Toxina-beta ✓ Toxina-gama ✓ Toxina-delta ✓ Enterotoxinele A-R ✓ Toxinele exfoliative A şi B ✓ Toxina Panton-Valentine ✓ TSST-1 **ENZIME** ➢ Catalaza ➢ Coagulaza ➢ Cistein proteaza ➢ V8 proteaza ➢ Metaloproteaze ➢ Lipaza ➢ Nucleaza ➢ Fosfolipaza ➢ Stafilokinaza ➢ Hialuronidaza ➢ Beta-lactamaze	Proteine de legare la ❖ colagen ❖ fibrinogen ❖ fibronectină ❖ lactoferină ❖ laminină ❖ matricea extracelulară ❖ elastină ❖ vitronectină ❖ sialoproteina osoasă

ENZIME

Proteazele extracelulare ale *Staphylococcus* spp au potențial patogenic variabil.

S. aureus produce: serină, cisteină, metaloenzime. Acestea nu sunt sensibile la majoritatea inhibitorilor de proteaze plasmatici umani şi chiar pot inactiva unii inhibitori de proteaze plasmatici – mecanism ce permite supraviețuirea stafilococului în diverse condiții de mediu întâlnite la gazda infectată.

Scanned with OKEN Scanner

Lipaza, coagulaza, hialuronidaza şi nucleaza sunt enzime ce contribuie la distrucţia celulară şi la persistenţa stafilococului (137).

Stafilokinaza

Rolurile stafilokinazei în cursul infecţiei bacteriene au la bază interacţiunea sa cu proteinele gazdei.

Alfa-defensinele sunt peptide bactericide cu origine în neutrofilele umane. Ataşarea stafilokinazei de alfa-defensine determină abolirea proprietăţilor bactericide ale acestora, ceea ce face din stafilokinază un instrument vital pentru rezistenţa stafilococului la imunitatea înnăscută.

Stafilokinaza este un activator al **plasminogenului** (în plasmină activă) care ajută astfel bacteria să disemineze de la nivelul trombilor şi abceselor.

Stafilokinaza favorizează simbioza stafilococului cu gazda fiind un factor important pentru colonizare (12).

În tulpinile umane de *S. aureus* fagii integraţi în genele cromozomale ce codifică β-hemolizina sunt foarte răspândiţi. Majoritatea fagilor codifică determinanţi accesori de virulenţă cum ar fi stafilokinaza şi enterotoxinele. Ciprofloxacina şi trimetoprimul sunt capabile să inducă unii fagi implicaţi în modularea ulterioară a virulenţei bacteriene.

TOXINE

Alfa-toxina este o citotoxină ce alterează permeabilitatea membranară (prin producerea de pori la nivelul membranei celulare). Efectele acesteia sunt:

- Distrugerea eritrocitelor şi leucocitelor
- Activarea trombocitelor
- Producerea de leziuni/moarte celulară.

S. aureus este capabil de a induce apoptoză în celulele

Scanned with OKEN Scanner

endoteliale contribuind la infecţiile metastatice (doar tulpinile puternic invazive şi hemolitice).

Alfa-toxina este un trigger pentru apoptoză (exprimarea alfa-toxinei la tulpinile non-hemolitice poate restaura capacitatea de a induce apoptoză).

Inducerea apoptozei este dependentă de reglatorul global agr şi de factorul sigma (sigB)(65).

Beta-toxina - Degradează sfingomielina.

Gama-toxina - Acţionează la nivelul eritrocitelor avînd o activitate comparabilă cu cea a leucocidinei.

ENTEROTOXINELE STAFILOCOCICE

Enterotoxinele stafilococice (ES) sunt un grup mare, heterogen de exotoxine cu diferenţe ce privesc nucleotidele şi omogenicitatea amino-acizilor, localizarea genelor corespunzătoare, greutatea moleculară, valoarea punctului izoelectric.

ES au fost identificate în 1959 ca fiind proteine extracelulare.

Grupul conţine 1-4 tipuri de enterotoxine distincte antigenic implicate în producerea toxiinfecţiilor alimentare (TIA).

Două forme majore de ET (ETA şi ETB) sunt implicate în infecţiile umane.

Enterotoxinele stafilococice sunt proteine termostabile, rezistente la numeroase enzime proteolitice: pepsina, tripsina, chemotripsina, renina, papaina.

Genele ce codifică ES sunt localizate la nivelul ADN – ului cromozomal, insulelor de patogenicitate, fagilor, transpozonilor şi plasmidelor.

Scanned with OKEN Scanner

ES sunt factori de virulență responsabili de TIA și STSS, și probabil, de purpura fulminans (ESB și ESC) (122, 154).

TOXINE ȘI SINDROAME SPECIFICE

TSST-1 și **enterotoxinele** sunt asociate cu sindromul de șoc toxic stafilococic (STSS). Acestea sunt superantigene.

TSST-1 este responsabilă de ~ 75% din cazurile de STSS. Restul cazurilor (în particular varietățile nonmenstruale) sunt mai frecvent asociate cu enterotoxinele.

Prezența genelor care codifică toxinele TSST-1 și Leucocidina Panton-Valentine este asociată cu o evoluție severă a bolii.

Portajul nazal persistent al tulpinilor ce posedă genele fnbA și fnbB [(2 proteine de legare a fibronectinei (FnbA, FnbB)] crește riscul unor infecții invazive ulterioare.

La toți pacienții cu STSS și SSSS s-a pus în evidență gena fnbA a stafilococului.

Endocardita stafilococică, artrita septică primară și osteomielita sunt asociate cu prezența genei fnbA.

Principala acțiune a proteinelor FnbB este de a se lega de fibronectină într-o matrice extracelulară facilitînd aderența stafilococului la celulele gazdei.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 2. Proprietăţile toxinelor superantigenice pirogenice (PTSAg)(după Dinges) (38)

Proprietăţile PTSAg	Patogeneza hipotensiunii
Superantigenicitate	Induc pierderi capilare mediate de citokine
Cresc sensibilitatea gazdei la endotoxină	Întârzie clearence-ul endogen al endotoxinelor—>pierderi capilare mediate de TNF-alfa
Efect direct asupra celulelor endoteliale	PTSAg se leagă direct de celulele endoteliale→ moarte celulară, activare/hipersensibilitate la endotoxină

Efectul major al toxinelor este de a inactiva celulele sistemului imun al gazdei prin eliberarea citokinelor mediată superantigenic şi prin citotoxicitate directă (hemolizinele).
Au fost identificate TSST-1 şi alte 3 toxine produse de *S. aureus*: Leucocidina Panton-Valentine şi 2 proteine de legare a fibronectinei (FnbA, FnbB) şi au fost descrise genele corespunzătoare (108).

TOXINELE EXFOLIATIVE ŞI SSSS

Două variante de toxină, toxina exfoliativă A şi B (ETA şi ETB), sunt responsabile de sindromul stafilococice de piele opărită (staphylococcal scalded skin syndrome) (SSSS), acestea fiind descrise în 1975. 5% din tulpinile de *S. aureus* produc toxina exfoliativă.

Aceste exotoxine cauzează clivaj intradermic cu formarea de bule şi semn Nikolski pozitiv. ETA este termostabilă avînd gena corespunzătoare localizată pe cromozom, iar ETB este termolabilă gena avînd localizare

Scanned with OKEN Scanner

plasmidică.

Mecanismul de acțiune al toxinelor:

- ETA acționează ca o protează serică glutamat-specifică capabilă de a se fixa și cliva desmogleina-1;
- Mucoasele nu sunt afectate (desmogleina-1 este prezentă doar la nivelul epidermei superficiale);
- Toxinele exfoliative posedă activitate superantigenică foarte specifică (la fel ca și TSST-1 și enterotoxina stafilococică).

Ca factori de risc pentru SSSS se citează absența anticorpilor antitoxină (predispune la forme generalizate) și afectarea renală (explică predispoziția copilului mic).

Severitatea bolii este variabilă: de la bule localizate la exfoliere generalizată (24).

Rata mortalității este de 5% la copii și de 60% la adulți. Izbucnirile epidemice de STSS și SSSS ar putea fi prevenite prin:

- detectarea precoce, în comunitate a tulpinilor ce posedă gene fnbA, etb și pvl,
- instituirea unor măsuri riguroase de control a răspândirii lor
- dezvoltarea de medicamente care să blocheze factorii de virulență.

LEUCOCIDINA PANTON-VALENTINE

Leucocidina Panton-Valentine (PVL) este o toxină necrozantă ce determină distrugerea leucocitelor și necroză tisulară fiind asociată cu producerea de abcese și pneumonie severă.

PVL aparține clasei de toxine sinergohimenotropice și a fost descrisă prima dată în 1932.

Această toxină, compusă din două proteine distincte, crează pori litici la nivelul membranei celulare a neutrofilelor,

Scanned with OKEN Scanner

iar legarea de neutrofile induce eliberarea de factori chemotactici ai PN: IL-8 şi leucotriena B4.

Combinarea fenomenelor de tipul chemotactismul neutrofilelor, eliberarea mediatorilor inflamaţiei şi kariorexis promovează necroza tisulară şi formarea abceselor.

- Acţiunea PVL asupra neutrofilelor poate fi blocată de anticorpi specifici anti PVL din preparatele comerciale de Ig i.v.
- Producerea PVL poate reprezenta unicul mecanism patogen al MRSA asociat infecţiei comunitare.
- Rata globală a prevalenţei PVL este <0.5% din totalitatea tulpinilor de MRSA fiind mai frecvent decelată în SUA, Canada, Australia (29); în Marea Britanie prevalenţa tulpinilor de *S. aureus* PVL-pozitive este de <2% aceste tulpini fiind în special MSSA (72,141).
- Gena PVL a fost asociată infecţiei stafilococice tegumentare-comunitare şi pneumoniei necrozante, dar, mai recent şi cu fasciita necrozantă, purpura fulminans şi sindromul Waterhous Friderichsen; astfel, 93% din tulpinile asociate furunculozei, 55% din tulpinile asociate celulitei şi 13% din tulpinile asociate panariţiilor prezintă gena corespunzătoare (114, 59, 60, 58).
- Tulpinile PVL-pozitive sunt capabile să producă infecţii recurente sau cronice ale tegumentului sau ţesuturilor moi.
- Genele ce codifică PVL pot fi întâlnite atât la MSSA cît şi la MRSA, iar profilul de sensibilitate la alte antibiotice (de tipul fluoroquinolonelor) variază între tulpinile MSSA-MRSA PVL pozitive. Testarea prezenţei genei corespunzătoare se realizează printr-o metodă PCR (69, 70,121).

Scanned with OKEN Scanner

Prezența PVL este asociată cu necroza intensă in vivo, ceea ce poate duce la o difuziune redusă a antibioticului şi, consecutiv, la concentrații suboptimale la locul infecției. Clindamicina şi linezolidul induc scăderea nivelelor de PVL de la 1/8 MIC în timp ce aceste nivele sunt semnificativ crescute (până la de 3 ori) la 1/8 şi ¼ MIC cu oxacilină şi rămân nemodificate la concentrații sub MIC de vancomicină (42, 57-58, 125).

Proteinele de legare la fibronectină şi **fibrinogen** sunt proteine de suprafață ale stafilococului cu rol de aderență tisulară ce mediază etapa de colonizare a țesuturilor gazdă.

Factorul de legare la fibrinogen are şi un rol artritogen.

Proteina de legare la fibronectină nu este implicată în dezvoltarea artritei, dar are rol important în inducerea inflamației sistemice (131).

COMPONENTE ALE PERETELUI CELULAR

Acidul teichoic şi peptidoglicanul induc eliberarea de TNF-alfa, IL-1 şi IL-6.

Acidul teichoic conferă rezistență la peptidele defensine antimicrobiene.

Peptidoglicanul intervine în agregarea trombocitelor şi este asociat cu CID şi şoc.

Noi factori de virulență:

A fost identificată recent o nouă clasă de **adezine**: autolizine/adezine multifuncționale ce posedă activitate bacteriolitică şi proprietăți adezive (fixare de proteinele matricei extracelulare)(67).

Scanned with OKEN Scanner

FORMAREA BIOFILMULUI STAFILOCOCIC

Progresele realizate în înțelegerea geneticii biofilmelor pot avea un impact important în managementul clinic al infecțiilor asociate dispozitivelor implantate.

Majoritatea infecțiilor stafilococice au ca rezultat boli acute, dar persistența bacteriană și recurența infecțiilor sunt, de asemenea, observate, mai ales la cei cu dispozitive implantate.

Patogeneza acestor infecții depinde de capacitatea tulpinilor stafilococice de a adera și de a produce un biofilm mucoid (slime) (39).

Biofilmele sunt comunități bacteriene complexe (conțin și componente nemicrobiene) atașate în matrice și care au un fenotip distinct. Acestea sunt structuri foarte bine hidratate ce conțin canale de apă care permit difuziunea spre profunzime a substanțelor nutritive și a oxigenului (32).

Comunicarea intercelulară (quorum-sensing) în cadrul biofilmului joacă un rol important în coordonarea reglării multiplelor gene implicate atât în aderarea bacteriilor și formarea biofilmului, cât și în detașarea acestora ca răspuns la schimbările condițiilor de mediu rezultînd: infecții sistemice, embolii și localizări metastatice ale infecției (171 ,129).

Formarea biofilmului stafilococic este multifactorială și influențată de mediul infecțios.

Importanță centrală în generarea biofilmului o au: expresia operonului ***ica*** și producerea de polizaharid extracelular și adezină intercelulară (180).

Etiopatogenia biofilmului

Mecanismul de formare a biofilmului de către *S. aureus* constă în producerea polizaharidului extracelular, iar în cazul *S. epidermidis* se bazează pe producerea adezinei intercelulare a polizaharidului (9,10).

Scanned with OKEN Scanner

Acestea sunt sintetizate de enzime codificate de operonul ica (adezina intracelulară). Operonul *ica* este asociat mai frecvent cu izolatele invazive de *S. epidermidis* decât cu cele de la purtători sănătoşi.

PCR de detectare a locusului ica este un important test de diferențiere între tulpinile patogene de cele nonpatogene de S. *epidermidis*.

Operonul ica este evidențiat la majoritatea tulpinilor de *S. aureus* (inutil testul de detectare a operon ica).

Operonul ica este controlat negativ de operonul reglator ica (ica R) (77).

Mutațiile la nivelul reglatorului accesor stafilococic SarA determină fenotipul biofilm-negativ atât la *S. aureus* cât şi la *S. epidermidis*.

Sar A este o țintă atractivă pentru agenții antibacterieni (afectează expresia a >100 gene, inclusiv a sistemului Agr ce controlează expresia a numeroşi factori de virulență).
Inhibiția SarA ar controla simultan atât producerea de toxină extracelulară cât şi formarea biofilmului (9,10,166,51,52)

Activarea sistemului Agr (care codifică sistemul quorum-sensing), poate contribui la stimularea formării biofilmului şi la detaşarea biofilmului (afectează expresia peptidelor detergent-like) cu producerea de focare metastatice.

Alți factori de virulență ce intervin în formarea biofilmului:

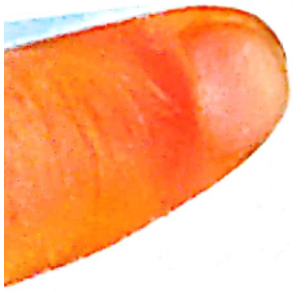
- Autolizinele bacteriene sunt hidrolaze ale peptidoglicanilor implicate în diviziunea celulară, în turnover-ul peretelui celular şi în liza celulelor bacteriene indusă de antibiotice.
- Acidul teichoic - cu rol în etapele inițiale ale formării biofilmului
- Proteina asociată acumulării (AAP) este implicată în acumularea biofilmului pe suprafețele polimerice şi este exprimată predominant în condiții de creştere sesilă

Scanned with OKEN Scanner

Numeroasele date de genetică a biofilmului stafilococic au permis o mai bună înțelegere a formării biofilmului (54,51,52,125).

Metode terapeutice potențiale:

- interferarea cu mecanismul comunicării bacteriene intercelulare (rol central îl are *agr* ce codifică sistemul quorum-sensing) + antibiotice;
- dezvoltarea de Ac anti polizaharid extracelular şi adezină intercelulară;
- utilizarea unor enzime produse de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* care îndepărtează rapid şi eficient biofilmul produs de *S. epidermidis* (52).



Scanned with OKEN Scanner

III. EVOLUȚIA METICILINO-REZISTENȚEI

Egidia Miftode, Luminița Cochior

Problema cu care se confruntă clinicienii în ultimele două decade este cea a rezistenței la meticilină a *S. aureus* şi a stafilococilor coagulazo-negativ (SCN), rezistență care se extinde nu numai la toate beta-lactaminele, ci şi la multe alte antibiotice; aceste tulpini sunt responsabile de infecții severe, frecvent letale, mai ales în serviciile de terapie intensivă, chirurgie, hematologie, unitățile pentru arşi, etc.

Cunoaşterea epidemiologiei MRSA stă la baza strategiilor de prevenire a diseminării acestor tulpini, iar în acest scop s-au dezvoltat diverse tehnici de tipare moleculară: electroforeza în gel pulsat (PFGE), tiparea secvențială multiloculară (MLST), tiparea SCC*mec* şi tiparea regiunii variabilei repetitive a proteinei A (35).

Prima tulpină de MRSA a fost identificata în 1961 în Marea Britanie şi era purtătoare a SCC*mec* tip I (clona arhaică). În 1982 a fost descoperită în Japonia o tulpină de MRSA ce prezenta SCC*mec* II, iar în 1985 a fost raportată tulpina cu SCC*mec* III în Noua Zeelandă. În cursul anilor 1990 s-au răspîndit în întreaga lume tulpinile de MRSA cu SCC*mec* IV, iar la începutul secolului al-21-lea a fost identificată în Australia tulpina de MRSA cu SCC*mec* V (36).

SCC*mec* este un element mobil ce cuprinde complexul de gene mec, complexul de gene ccr şi regiunile junkyard (J), care se pot integra în cromozomul *Staphylococcus aureus*. Primele 3 tipuri (I-III) de elemente SCC*mec* au fost descrise în 2001 (pe baza structurii complexului mecA) de către Ito şi col, iar ulterior a fost descris şi tipul IV, depistat la tulpini de SAMR comunitar (76,126).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1. Caracteristicile casetei cromozomice mec a stafilococului (SCCmec)

Tipul SCCmec	Mărimea SCCmec (kb)	Alte gene de rezistență la AB	Originea tulpinilor de *S. aureus*	Prezența leucocidinei Panton-Valentine
I	34		Spital	Rar
II	53	Rezist la tobra/kana; Rezist la M-L-S	Spital	Rar
III	67	Rezist la tobra/kana; Rezist la tetraciclină;	Spital	Rar
IV	21-24		Comunitar	Frecvent
V	28		Comunitar	necunoscut

Tobra – tobramicină; kana – kanamicină

Pentru a realiza diferențierea între cele 4 tipuri majore de SCCmec şi a unor variante (IA şi IIIA) Oliveira şi de Lencastre au dezvoltat o metodă multiplex PCR single-step (M-PCR) care permite determinarea variantelor structurale ale elementelor SCCmec pe baza genelor localizate în regiunea J (127).

Tulpinile de CA-MRSA sunt sensibile la un număr mai mare de antibiotice decât HA-MRSA. Beta-lactaminele sunt inactive, iar TMP-SMX şi clindamicina sunt alternative utile.

Mecanismul prin care mec poate fi mobilizată şi transferată nu a fost înțeles pe deplin. Hiramatsu şi col. au identificat 2 gene, ccrAB (cassette chromosome recombinase genes A and B), care pot mobiliza mec. Proteinele codificate de

Scanned with OKEN Scanner

aceste gene catalizează excizia precisă şi integrarea mec în cromozomul *Staphylococus aureus*. Astfel, mec, este cumva analog insulelor de patogenitate ale bacililor Gram-negativi, cu deosebirea că acest locus codifică determinanţi ai rezistenţei, în loc de factori de virulenţă.

Cum poate fi transferat un element atât de mare ca mec de la donor la receptor nu este încă explicat. Tulpinile cu achiziţie comunitară ar fi putut apare ca o consecinţă a unui asemenea rar transfer al mec de la o clonă donatoare nosocomială la o tulpină receptivă. (71).

CA-MRSA se caracterizează prin:

1. prezenţa exotoxinei PVL
2. absenţa fenotipului de multirezistenţă la antibiotice
3. tipul IV SCCmec
4. diferenţiere moleculară, genotipică şi fenotipică faţă tulpinile nosocomiale
5. pattern de sensibilitate antimicrobiană variabil de la o regiune la alta.

Rezistenţa la meticilină s-a extins neaşteptat de repede în multe ţări, cu variaţii considerabile ale prevalenţei *S. aureus* rezistent la meticilină (MRSA) între diferite instituţii şi regiuni geografice.

Astfel, cea mai mare prevalenţă a tulpinilor de MRSA în Europa a fost raportată în Portugalia (54%) şi Italia (43-58%); în general, în spitalele din ţările mediteraneene prevalenţa tulpinilor de MRSA este foarte mare (>40%) şi foarte scazută în ţări ca Olanda Elveţia şi ţările Scandinave (<2%), nivele intermediare ale prevalenţei înregistrindu-se in Polonia (4-30%), Austria (21%), Belgia (25%), Marea Britanie (28%)(152). În studiul EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care Unit) cea mai mare prevalenţă a MRSA a fost întâlnită în Italia (81%) şi în Franţa (78%) (168). Prevalenţa

Scanned with OKEN Scanner

MRSA în Japonia este de 60-90%, iar în SUA variază in funcție de mărimea spitalului: 15% în cele cu mai puțin de 200 paturi şi >38% în cele cu peste 500 paturi (113,117).

Pe continentul african prevalența MRSA este de 4,8% în Algeria, 14% în Maroc, pînă la 29% în Nigeria (prevalența globala în Africa Sub-Sahariană fiind de 14,8%). Pentru perioada 1999-206 EARSS raportează o tendință de scădere a proporției de MRSA în Franța, Cipru, Turcia, Slovenia (de la 10% la 7%), creşteri semnificative ale ratei MRSA (>40%) în Portugalia, Spania şi Malta şi o stabilizare a ratei MRSA în UK (pare să aibă loc un declin în 2006) şi în Germania (43).

Stafilococul auriu meticilino-rezistent a fost inițial descris în anii 60 ca fiind la originea unor infecții nosocomiale (HA - hospital acquired). În SUA, Sistemul Național de Supraveghere a Infecțiilor Nosocomiale raporta o creştere cu 12% a infecțiilor cu MRSA în 2003, comparativ cu prevalența raportată în intervalul 1998-2002. Mai mult de 63% din izolatele de stafilococ de la pacienți în stare critică sunt MRSA şi sunt răspândite pe întreg teritoriul SUA (37,109).

EARSS raportează că în trei țări: România, Belgia şi Lituania procentul de MRSA printre izolatele din secțiile de terapie intensivă (TI) este mai mic decât printre tulpinile non-TI (43).

Există o creştere continuă a MRSA în spitale, unități de îngrijiri de lungă durată, comunități strânse, homosexuali, precum şi constituirea unor noi rezervoare, precum animalele de casă. Din perspectivă moleculară, există o dinamică specifică a clonelor şi impunerea unor clone specifice, cel mai pregnant trend fiind cel legat de implicarea clonelor comunitare - asociate cu tipul IV al SCCmec şi producera de leucocidină Panton-Valentine: ST 1 MRSA-IV, ST 80 MRSA-IV, ST 30 MRSA-IV – în izbucniri nosocomiale, trend cel mai bine exprimat în Statele Unite, cu impunerea USA300 şi difuziunea sa transoceanică (75).

Scanned with OKEN Scanner

Studiul realizat pe tulpinile cu *Staphylococcus aureus* asociat îngrijirilor medicale (HA-MRSA) obținute din servicii de Terapie Intensivă din 337 de spitale din Statele Unite, în perioada 1992-2003 condus de Monina Klevens şi colaboratorii (115) la Centrul Național de Boli Infecțioase şi CDC Atlanta, Georgia, a relevat următoarele aspecte :

- proporția MRSA a crescut de la 35.9% în 1992 (din 1838 izolate) la 64.4% în 2003 (din 3392 de izolate) în centrele de terapie intensivă incluse în sistemul național de supraveghere a infecțiilor. Deducînd pe baza unui model liniar, se poate estima o creştere constantă de 3,1% pe an.

- în aceeaşi perioadă s-a remarcat o scădere a nivelurilor de rezistență la alte antibiotice non-betalactamice. Trei comportamente de rezistență au fost în special evaluate: la eritromicină, la clindamicină şi ciprofloxacină.

- tendința manifestării rezistenței multiple eritromicină + ciprofloxacină + clindamicină + gentamicină, obişnuit tipică pentru tulpina USA200 a scăzut semnificativ, din 1992-2003, de la 55,1% la 10,2%. Rata rezistenței asociate la eritromicină + ciprofloxacină + clindamicină, tipic asociată tulpinii USA100, a înregistrat o scădere, dar nu semnificativă (de la 82,1% la 71,5%). Procentul de MRSA rezistent la eritromicină, dar sensibil la alte antimicrobiene testate, tipic asociată cu fenotipul tulpinilor USA300 şi USA400 a crescut semnificativ (de la 4,0% la 14,7%).

- în 1992, doar în unitățile de arşi, MRSA atingea >50% din tulpinile de *S. aureus* izolate. În 2003, MRSA atinge >60% din toate izolatele de stafilococ din unitățile de terapie intensivă, indiferent de vârsta pacienților şi de numărul de paturi al spitalului.

Reducerea nivelului de multirezistență observată pe izolatele de MRSA din SUA din spitalele înrolate în NNIS a fost, deasemenea, observată în Europa, unde a fost legată de apariția unui nou tip de tulpină, conținînd SCC/mec/ tip IV,

Scanned with OKEN Scanner

comunitară. Şi în Statele Unite, diminuarea nivelului de multirezistenţă s-a conturat în paralel cu creşterea ponderii CA-MRSA în spitale.

Într-un studiu canadian, pe baza analizei moleculare- prin PFGE (electoforeza în câmp de gel pulsat), aplicată tulpinilor de MRSA s-a arătat că 40% din tulpinile testate au fost comunitare, cu un comportament de sensibilitate mai largă la antibiotice şi apariţie la grupe de vârstă mai tinere (178).

Faţă de alte ţări europene, situaţia din Franţa este marcată de predominenţa clonei majore Lyon ST8 SCCmecIV şi emergenţa îngrijorătoare a unor clone minore cu virulenţă crescută şi noi profile de sensibilitate (33).

Din 4099 de izolate de MRSA analizate de Unitatea de Cercetare şi Tipare a bacteriilor Gram - pozitiv din Australia (iulie 2003 - decembrie 2004), 77,5% au fost asociate infecţiilor comunitare (CA-MRSA). Folosind tiparea SCCmec prin tehnica secvenţială multiloculară s-a realizat caracterizarea tulpinilor, astfel, 55,5% au fost rezistente la cel puţin 1 antibiotic non–ß-lactam.

Din studiile comunicate în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi reiese că procentul de MRSA din totalul tulpinilor de stafilococ a fost de 47% în perioada 2005-2006 (106) şi de 53,33% în 2007, acesta fiind de 50% pentru *S. aureus* şi 58% pentru stafilococi coagulazo-negativ (26).

Un studiu recent efectuat la Universitatea de Medicină, Szeged, Ungaria a evaluat frecvenţa şi caracteristicile tulpinilor de MRSA izolate în Spitalului Universitar Tg.Mureş în perioada ianuarie 2004 - decembrie 2005. Au fost studiate 423 tulpini izolate de la pacienţi colonizaţi sau infectaţi în unităţile de terapie intensivă şi secţii chirurgicale, în perioada mai sus menţionată. S-a practicat testarea sensibilităţii la antibiotice şi

Scanned with OKEN Scanner

determinarea prezenței genei mec. Ulterior s-a putut efectua tiparea tulpinilor apărute pe o perioadă de 3 luni, prin electroforeza în câmp de gel pulsat (PFGE). Din cele 423 tulpini de stafilococ auriu, 211 (49,9%) s-au dovedit meticilino-rezistente, majoritatea chiar multirezistente. PFGE a identificat un genotip particular, întâlnit în Serviciile de Terapie Intensivă (155).

Rata de meticilino-rezistență raportată în 2007 de Institutul de Boli Infecțioase Matei Balş a fost de 39%, cea raportată de Clinica de Boli Infecțioase Timişoara a fost de 53%, iar nivelul cel mai mare al meticilino-rezistenței a fost raportat de Clinica de Boli Infecțioase Iaşi – 56% (105, 106, 133).

O meta-analiză recentă demonstrează că subiecții care au fost expuşi la terapia cu antibiotice au un risc de 2 ori mai mare de a achiziționa o tulpină de MRSA comparativ cu subiecții neexpuşi. Acest risc este de 3 ori mai mare în cazul în care s-au utilizat quinolonele sau glicopeptidele (157).

In diferite studii tulpinile de *S. aureus* izolate din secrețiile nazale la copii sănătoşi (SUA) au fost meticilino-rezistente în 2,5% din cazuri, iar cele izolate din cavitatea orală au fost meticilino-rezistente în 2% din cazuri, rezistența la cloramfenicol şi eritromicină fiind detectată în 3% şi respectiv 6% din cazuri (89).

Nivelul colonizarii foselor nazale cu MRSA în terapie intensivă variază între 8 şi 53%, iar al plagilor postoperatorii între 30 şi 82% (113).

Emergența tulpinilor de MRSA este caracteristică infecțiilor nosocomiale, dar, date recente, relevă faptul că microflora normală ce colonizează tegumentele şi mucoasele poate reprezenta un important rezervor pentru tulpinile rezistente la antibiotice, iar transferul elementelor de rezistență

Scanned with OKEN Scanner

poate surveni în aceste comunități microbiene complexe. Astfel, MRSA poate surveni *de novo* la tulpinile comunitare prin achiziționarea orizontală a genelor *mec A*. Aceste tulpini sunt, de regulă, rezistente doar la beta-lactamine (152, 27).

CA-MRSA a fost prima oară descris în Europa la începutul acestei decade, iar din 2003 a fost observată o impresionantă răspândire în lume a tulpinilor CA-MRSA ce posedă leucocidina Panton Valentine.

Centrul Național Francez de Referință privind stafilococul a relevat, în urma unei supraveghere strânse a CA-MRSA, următoarele trenduri semnificative:

• Transmiterea transcontinetală a unor tulpini de CA-MRSA considerate specifice unui continent. În 2003, ST80 a fost detectat în Europa, ST8 (USA300) şi ST1 (USA400) în US, iar ST30 în Oceania. În 2006 clona ST8 din SUA a fost observată în Europa; clona ST1 din SUA spre Europa şi Asia; clona ST59 (USA1000) din SUA spre Asia; clona ST80 din Europa spre Asia.

• Răspândirea tulpinilor CA-MRSA PVL-pozitive de la o țară la alta. De exemplu, în Europa, clona PVL+ a CA-MRSA ST80 a fost recent detectată în Slovenia, România şi Croația.

• Emergența de noi clone PVL-pozitive de CA-MRSA cu diferite origini genetice.

• Achiziția de noi determinanți ai rezistenței la unele antibiotice de către clonele PVL-pozitive de CA-MRSA, care erau inițial sensibile la majoritatea agenților antistafilococici, ca de exemplu, pentru gentamicină şi ofloxacină.

• În contrast cu SUA, unde CA-MRSA deține acum majoritatea din infecțiile stafilococice comunitare, prevalența CA-MRSA PVL+ rămâne joasă în Nordul Europei. Cu toate acestea, țări din sud-estul Europei, precum Grecia sau țări de la granița sudică a Europei, precum Algeria dețin o prevalență mult mai mare a tulpinilor CA-MRSA PVL+ (23). În țările

Scanned with OKEN Scanner

unde tulpinile PVL+ au o prevalență înaltă, ele sunt responsabile şi de un număr crescut de infecții nosocomiale.

• Au fost observate variații secvențiale în cadrul PVL între diferite tulpini. Cea mai frecventă clonă din Europa (ST80) conține un haplotip H2, după denumirea dată de O'Hara et al, care este descrisă ca varianta alelică primară, din care au derivat variante ulterioare (119,124,118).

Tulpinile de MRSA – comunitare emergente în Germania, Franța, Norvegia, Scoția prezintă un pattern de rezistență particular, şi anume: rezistența la oxacilină (*mec A*), ciprofloxacină, oxitetraciclină (tet M) şi acid fucidic (MIC>4mg/l) (176).

În concluzie, tendințele majore în epidemiologia CA-MRSA sunt:

- răspândire globală a clonelor inițial descrise ca fiind specifice unui anumit continent,
- emergența unor noi clone CA-MRSA PVL+ cu background genetic diferit,
- policlonalitate,
- diversificarea profilului de rezistență,
- creşterea prevalenței în spitale,
- o rată mai mare de creştere in vitro.

Prevalența PVL nu este uniformă şi poate fi clasificată astfel:

Joasă - 0-2%: Franța, cu 2% din MRSA şi 0,8% din totalul tulpinilor de *S. aureus* (2003), Marea Britanie - cu 1,6% din MRSA (72).

Medie - 3-20% : Austria, cu 7,7% din MRSA (2006), Franța, cu 3,6% din MRSA, Olanda, cu 10% din MRSA

Înaltă - ≥30%: Grecia, cu 75% din MRSA-CA, Algeria, cu 72% MRSA,

Indiferent de nivelul prevalenței se observă o tendință spre extindere a clonelor PVL+ (124, 85, 164).

Scanned with OKEN Scanner

Marea majoritate a tulpinilor de MRSA aparţin unui set limitat de clone epidemice în întreaga lume (5 clone complexe). Cu excepţia acestor clone pandemice de MRSA alte clone sunt limitate la o anumită arie geografică (clone minore), sau au fost întâlnite la doar unul sau la câţiva pacienţi (clone sporadice) (1).

Succesul epidemiologic al clonelor de MRSA se datorează unui cumul de factori extrinseci (de mediu şi asociaţi gazdei) şi unor determinanţi bacterieni intrinseci (genetici) cum ar fi abilitatea de a coloniza sau invada gazda (63).

"Găseşte şi distruge" pare a fi una din cele mai eficiente paradigme în încercarea de a stopa răspîndirea organismelor multirezistente nosocomiale, inclusiv MRSA. Implementarea acestei strategii în unele ţări europene a dus, pentru prima dată, la scăderea incidenţei MRSA din infecţiile nosocomiale.

Scanned with OKEN Scanner

IV. ANTIBIOTICE NOI ACTIVE PE STAFILOCOCII METICILINO-REZISTENȚI

Egidia Miftode

Emergența și diseminarea rapidă a tulpinilor de *S. aureus* meticilino-rezistente (MRSA) a impulsionat, în ultima perioadă, dezvoltarea de noi agenți terapeutici activi pe aceste microorganisme rezistente.

LINEZOLIDUL

Linezolidul aparține unei noi familii de agenți antimicrobieni – oxazolidinonele.

Mecanism de acțiune:

- Inhibă sinteza proteică la nivel ribozomal
- Previne formarea complexului de inițiere proteică

Linezolidul are o foarte bună biodisponibilitate oral/iv, bună penetrare tisulară și acumulare importantă în salivă, transpirație, țesut epitelial.

Are acțiune bacteriostatică pe stafilococi și are o CMI90 de 2 mg/l pe MRSA.

Eficiența acestuia este echivalentă sau superioară vancomicinei în terapia pneumoniei sau a infecției țesuturilor moi.

Spectrul antimicrobian:

- *S. aureus* meticilino– rezistent (MRSA),
- *S. epidermidis,*
- *S. pyogenes*
- *S. agalactiae*
- *S. pneumoniae* multi– rezistent (PRP),
- *Enterococcus faecium* vanco- rezistent (VRE),
- tulpini de enterococ vanco – intermediare (VISA).

Scanned with OKEN Scanner

- *Nocardia* spp
- *Mycobacterium* spp. (infecții SNC și endocardite)

Indicații:
- Pneumonia comunitară și nosocomială
- Infecții ale pielii,
- Alte infecții cu germeni Gram-pozitiv rezistenți.

Doze: 600 mg x 2 / zi, sau 25 mg/kg/zi.

Efecte adverse

Frecvente:
- Diaree – colita pseudomembranoasă cu *Clostridium difficile*
- Cefalee
- Grețuri.

Mai rar: mielosupresie (anemie, leucopenie, trombocitopenie).

Se recomandă monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei în următoarele situații :
- ✓ tratament cu linezolid >2 săptămâni
- ✓ mielosupresie preexistentă
- ✓ medicație concomitentă cu potențial mielosupresiv
- ✓ infecție cronică și terapii concomitente cu antibiotice.

Linezolidul trebuie întrerupt în caz de mielosupresie.

Efecte adverse rare:

-acidoza lactică

-neuropatia periferică

-neuropatia optică.

Se impune prudență la pacienții cu nefotoxicitate indusă de vancomicină.

În studiul european publicat de Bolmstrom linezolidul a fost activ pe toate tulpinile Gram-pozitiv izolate, cu CMI<4 mg/l (13, 144, 156).

Scanned with OKEN Scanner

QUINUPRISTIN-DALFOPRISTIN

Quinupristin-dalfopristin este un derivat semisintetic de streptogramine. Acesta inhibă sinteza proteică bacteriană prin fixarea ireversibilă de diferite situsuri ale unității ribozomale 50 S.

DALFOPRISTIN blochează reacția catalizată de peptidil transferază prin inhibarea atașării substratului la situsurile ribozomale P şi A.

QUINUPRISTIN inhibă elongarea lanțului peptidic.

Efectul sinergic al combinației este consecința afectării ambelor stadii ale sintezei proteice: precoce şi tardiv.

Combinația Q/D are CMI90 de 1 mg/l față de MRSA şi este bactericidă față de tulpinile MLS B-sensibile, dar este doar bacteriostatică vis-a vis de tulpinile cu rezistență MLS B constitutivă (118).

Spectrul antimicrobian

- Bacteriostatic - *E. faecium* (inactiv pe *E. faecalis*)
- Bactericid - *S. aureus* (MRSA/MSSA), *S. pyogenes*

Conform avizului FDA Q/D poate fi utilizat în:

- Infecții ale pielii/părților moi cu - *S. aureus*, *S. pyogenes.*
- Infecții severe cu VRE (enterococ rezistent la vancomicină)(cu bacteriemie).

Eficiența Q/D este mai redusă decât a altor agenți antimicrobieni în tratamentul pneumoniei şi EI.

Doză: 7,5 mg/kg i.v. (la 8h).

Efecte adverse

- Artralgii, mialgii
- Intoleranță venoasă (74%)
- Hiperbilirubinemie
- Toxicitate hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece inhibă activitatea citocromului P450 se impune monitorizarea interacțiunilor medicamentoase.

DAPTOMICINA

Daptomicina aparține unei noi clase de antibiotice, lipopeptidele ciclice.

Este un derivat din fermentația unei tulpini de *Streptomyces roseosporus*.

Deşi a fost extras inițial la începutul anilor 1980 datorită efectelor adverse la nivelul mușchilor scheletici a fost abandonată pînă în 2003 cînd a primit aprobarea FDA (la doze mai mici).

Mecanism de acțiune:

Partea lipofilică se inseră în membrana celulară bacteriană şi determină:

→formarea unor canale ce facilitează efluxul ionilor de potasiu,

→depolarizarea membranei celulare,

→ inhibiția sintezei macromoleculare, colaps celular şi moartea celulei bacteriene, deşi structura celulară rămâne intactă (fără liză).

Este un antibiotic dependent de concentrație.

Daptomicina este bactericidă şi activă pe majoritatea cocilor Gram-pozitiv, inclusiv pe *S. aureus* meticilino-rezistent/vancomicino-rezistent şi pe enterococi rezistenți la vancomicină.

Rezistența spontană la daptomicina este rară, dar poate fi indusă prin pasaje seriate.

Doze:

- Infecții complicate ale pielii şi țesuturilor moi: 4 mg/kg/24 ore, i.v. doză unică,

Scanned with OKEN Scanner

- Endocardite: 6 mg/kg/24 ore i.v.
- Eficientă şi în terapia infecţiilor osteo-articulare
- Ineficientă în pneumonii (activitatea daptomicinei este redusă în prezenţa surfactantului pulmonar).

Efecte adverse – reduse:

-rabdomioliză

-neuropatie.

Eficienţa daptomicinei în tratamentul infecţiilor ţesuturilor moi a fost comparabilă cu a vancomicinei şi cu cea a oxacilinei în cazul **MSSA** (86% şi respectiv 87%).

În cazul **MRSA,** rata de succes a fost mai mică atât pentru daptomicină (75%) cât şi pentru vancomicină (69,4%) (fapt care ar putea fi explicat prin rata mai mare de comorbidităţi în lotul celor cu MRSA).

În diferite studii, durata terapiei a fost mai scurtă la cei cu răspuns favorabil la daptomicină (4-7 zile la 63% comparativ cu 33% din braţul comparator). Explicaţia ar consta în activitatea bactericidă mai intensă in vivo a daptomicinei faţă de vancomicină sau în faptul că liza redusă a bacteriilor patogene duce la o imunopatogenicitate mai scazută.

Rata de succes clinic la pacienţii cu bacteriemie (cu sau fără endocardită) a fost de 44,2% pentru daptomicină comparativ cu 41,7% în cazul terapiei standard (vancomicină + gentamicină) (44, 30).

GLICILCICLINE

Tigeciclina este primul antibiotic al clasei, derivat din minociclină.

Mecanism de acţiune: atât tetraciclinele cât şi glicilciclinele se leagă de subunitatea ribozomală 30S. Glicilciclinele interacţionează şi în mod direct cu o altă regiune a situsului A într-o manieră diferită de cea a altor antibiotice cu

Scanned with OKEN Scanner

legare de acest situs. Această legare blochează intrarea ARN de transfer a amino-acililor în ribozomi împiedicînd, astfel, încorporarea aminoacizilor în lanţurile peptidice şi elongarea acestora.

Legarea glicilciclinelor de ribozomi este de 5 ori mai puternică decît în cazul tetraciclinei şi al minociclinei. Această legătură intensă ar putea explica de ce mecanismul de protecţie ribozomală ce conferă rezistenţă la tetraciclină nu este eficient împotriva glicilciclinei.

Spectrul antimicrobian:

- Coci Gram-pozitiv multi-drog rezistenţi: MRSA şi enterococ rezistent la glicopeptide;
- Majoritatea bacililor Gram-negativ (cu excepţia *P. aeruginosa, Proteus spp, Providentia* spp) incluzînd şi tulpinile producătoare de ESBL şi *Acinetobacter* spp. multirezistente
- Bacterii intracelulare *(Mycoplasma, Chlamydia, Legionella*),
- Anaerobi (şi *Bacteroides fragilis*),
- Mycobacterii cu creştere rapidă (*M. abscesus, M chelonae, M. fortuitum).*

Activitatea pe stafilococi

S-a demonstrat că activitatea tigeciclinei in vitro este comparabilă sau chiar mai bună decît a vancomicinei sau linezolidului pe izolatele de MSSA şi MRSA.

MIC50 şi MIC 90 ale tigeciclinei pentru MSSA şi MRSA au fost găsite identice (0,12 şi, respectiv, 0,25 mg/ml).

Spre deosebire de minociclină şi tetraciclină, tigeciclina este activă pe tulpinile de *S. aureus* multi-drog rezistente.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetică şi farmacodinamie

Tigeciclina este disponibilă doar pentru administrarea intravenoasă.

Timpul de înjumătățire la om (t1/2) este relativ lung (37-67 ore) fapt datorat, probabil, volumului mare de distribuție.

Doza standard este de 100 mg urmată de 50 mg la fiecare 12 ore.

Tigeciclina are o bună penetrabilitate în tegumente, plămâni, țesut hepatic, țesut cardiac şi în os.

Legarea antibioticului de proteinele plasmatice este moderată (aproximativ 68%).

Calea principală de excreție este cea biliară/fecală; ca urmare a acestui tip de eliminare, concentrația urinară a tigeciclinei este scăzută, nefiind indicată în tratamentul infecțiilor urinare.

Raportul AUC:MIC (aria de sub curbă: concentrația minimă inhibitorie) pentru concentrația serică a tigeciclinei este predictor pentru răspunsul terapeutic.

Conform avizului FDA tigeciclina poate fi utilizată în:

- infecții cutanate/părți moi
- infecții intraabdominale.

Efecte adverse: grețuri, vărsături, diaree. (175, 66)

NOI GLICOPEPTIDE

ORITAVANCIN

Spectrul este comparabil cu cel al vancomicinei.

Activitatea intrinsecă este superioară (!pe streptococi).

Mecanism de acțiune

Acționează la două nivele ale creşterii lanțului peptidoglican:

Scanned with OKEN Scanner

-interacțiuni hidrofobice

-inhibiția transglicozilării din etapa de sinteză a peretelui bacterian.

Spectru de acțiune:

- streptococi (şi pe *S. pneumoniae* rezistent la penicilină),
- stafilococi
- *Peptococcus* spp
- *Propionibacterium acnes*
- *Clostridium perfringens*
- enterococi (şi pe vanA, vanB, vanC, sau cu rezistență la aminoglicozide)

Inactivă pe GN aerobi şi anaerobi.

Pe modele animale este activă în:

- ✓ Infecții de cateter
- ✓ EI
- ✓ Neutropenia la şoarece
- ✓ Meningita la iepure

Doza=10mg/kg/zi.

TELAVANCIN

Este un derivat semisintetic de vancomicină care acționează prin perturbarea sintezei de peptidoglican cu posibila lezare a membranei.

Are activitate similară oritavancinei, fiind activă pe enterococi vanA, *S. pneumoniae*, stafilococi.

Este activă pe modele de biofilme in vitro.

DALBAVANCIN

Este un derivat semisintetic de teicoplanin. Atât dalbavancin cât şi telavancin au ca țintă de acțiune transpeptidaza şi transglicozilaza inhibînd sinteza de peptidoglican.

Este activă pe enterococi vanB, stafilococi, etc.

T1/2=7 zile (doză unică săptămânală).

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse:

- cefalee, febră
- candidoză
- diaree/constipație.

CEFTOBIPROL

Este o nouă cefalosporină parenterală stabilă la beta-lactamaze cu spectru larg.

Are afinitate crescută pentru PBP2a şi PBP2x (responsabile de rezistența stafilococului şi a pneumococului).

Are abilitate scăzută în selectare rezistenței.

Este foarte eficientă în infecții severe pe modele animale şi activă pe bacterii GP şi GN.

Ar putea fi utilizat în monoterapia infecțiilor severe (118, 79).

Concluzii

În general, sunt recomandate antibiotice anti - MRSA care diminuă concomitent şi producerea de exotoxină, cum ar fi clindamicina şi linezolidul.

Clindamicina reduce producția de TSST-1 (toxina sindromului toxic stafilococic-1) cu 95% în cursul fazei staționare şi blochează peak-ul producerii de ά -toxină în cursul fazei tardive de creştere exponențială.

Atât clindamicina cît şi linezolidul suprimă producerea de PVL pe măsură ce stafilococii se apropie de faza staționară, astfel încât este posibil ca PVL să nu mai fie detectată la 12 ore de la începerea tratamentului (154).

Concentrațiile subinhibitorii de clindamicină, linezolid şi acid fusidic induc o scădere a concentrației de PVL (de tip concentrație-dependentă) în timp ce în prezența unor concentrații reduse de oxacilină nivelul de PVL creşte de 3 ori (41).

Scanned with OKEN Scanner

V. MECANISME DE REZISTENȚĂ LA ANTIBIOTICE ALE S. AUREUS

Egidia Miftode, Olivia Dorneanu

S. aureus poate dobândi rezistență prin:

- plasmide extracromozomiale
- informație genetică transmisă prin transpozomi
- mutații în genele cromozomiale.

Rezistența la beta-lactamine

Tulpinile de *S. aureus* rezistente la penicilină au apărut la 3 ani de la introducerea în terapie a penicilinei, iar nivelul de rezistență a atins 80% în 1957.

Rezistența se datorează, în majoritatea cazurilor, producerii de β lactamaze, enzime care degradează β lactaminele. Beta-lactamazele sunt codificate de BlazA, o genă care face parte dintr-un element transpozabil de pe un plasmid, şi care conține adesea gene de rezistență la alte antibiotice (ex. gentamicină, eritromicină) (143).

Meticilina, prima penicilină rezistentă la penicilinaze, a fost introdusă în 1961 în terapia infecțiilor cu tulpini producătoare de penicilinaze. Foarte repede după introducerea sa în practică au fost izolate tulpini de *S. aureus* meticilino-rezistente şi multiplu rezistente (din 1975).

Sunt descrise trei fenotipuri de rezistență la meticilină:

1. *Fenotipul clasic*
   - datorat unei PBP (proteină de legare a penicilinei) suplimentare – PBP 2a codificată cromozomal de gena mecA ce face parte dintr-

Scanned with OKEN Scanner

un element genetic mobil SCCmec - determină rezistență omogenă și heterogenă (rezistență la 10^4– 10^8 dintre bacterii), cu un CMI uzual mai mare de 8 μg/ml (o mutație în gena mecA a *S. aureus* poate produce rezistență la betalactamine).

- tulpinile cu acest fenotip sunt rezistente la:
  - toate antibioticele β lactam: peniciline, cefalosporine, carbapeneme, combinații cu inhibitori de lactamaze.
  - eritromicină, clindamicină, cloramfenicol, tetraciclină, cotrimoxazol, chinolone și aminoglicozide.

2. *Fenotipul inactivator prin β lactamază în exces* – cu hiperproducția de betalactamaze pentru tulpinile de stafilococ auriu borderline (SA-BOR) care nu au PBP2a, dar care pot inactiva oxacilina datorită cantității mari de penicilinază. Asocierea la oxacilină a inhibitorilor de betalactamază reface acțiunea oxacilinei asupra acestor stafilococi. Cefalosporinele sunt active împotriva acestora. Este un mecanism de rezistență rar semnalat.
3. *Fenotipul MOD – SA prin modificarea PBP 1, 2, 4.*

Ultimele două fenotipuri se caracterizează prin CMI 2 – 8 μg/ml și prin absența rezistenței multiple.

Rezistența la betalactamine este testată prin expunerea culturilor bacteriene la oxacilină; dacă bacteria este rezistentă la oxacilină rezultă:

- rezistență la toate betalactaminele
- poate fi rezistentă la eritromicină, gentamicină, tetraciclină, clindamicină

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1. Istoria rezistenței la antibiotice a S. aureus (după Boucher) (14)

Antibiotic	Anul introducerii/ utilizării semnificative	Anul descoperirii rezistenței	Interval - ani
Penicilina	1944	1945	1
Meticilina	1959	1961	2
Linezolid	2000	2001	1
Daptomicina	2003	2005	2
Vancomicina - sensibilitate intermediară	1958; 1985	1997	39; 12
- rezistență	1958; 1985	2002	44; 17

Rezistența la aminoglicozide

Rezistența la aminoglicozide a stafilococilor se atribuie urmatoarelor cauze:

a. o mutație cromozomială ce duce la afectarea ataşării aminoglicozidelor de ribozomi
b. transport ineficient al aminoglicozidelor în celula bacteriană ce are ca rezultat instalarea rezistenței încrucişate de nivel scăzut la majoritatea aminoglicozidelor.
c. Producerea de enzime (codificate de genele de modificare a aminoglicozidelor: acc, aph, ant)
   - aminoglicozid acetiltransferaza - care determină rezistența la toate aminoglicozidele;
   - fosfotransferaza - determină rezistența la kanamicină, amikacină şi isepamicină, tulpinile rămînînd sensibile la gentamicină, netilmicină, tobramicină.

Scanned with OKEN Scanner

– adeniltransferaza - determină rezistența la kanamicină, amikacină, isepamicină, tobramicină, dibekacină, rămînînd sensibile la gentamicină și netilmicină;

Aminoglicozidele acetilate, fosforilate sau adenilate nu se pot lega de ribozomi și în consecință nu vor fi capabile să inhibe sinteza proteică (177).

Aceste enzime sunt codificate plasmidic și cromozomial la *Staphylococcus, Enterococcus, Enterobacteriaceae, Pseudomonas.*

Rezistența la quinolone

Rezistența la quinolone a *S. aureus* s-a caracterizat printr-o emergență rapidă, mai ales în cazul tulpinilor meticilino-rezistente, fiind consecința achiziționării unor mutații cromozomiale. Aceste mutații au loc la nivelul regiunii de determinare - a rezistenței - la quinolone de la nivelul complexului enzimă-ADN, reducînd afinitatea quinolonei pentru țintele specifice: ADN giraza și topoizomeraza IV (codificate de *gyrA* și *gyrB* și respectiv *parC* și *parE*) (92). Rezistența de nivel scăzut survine prin mutații fie ale gyrA fie ale parC, în timp ce rezistența de nivel înalt este asociată cu mutații ale ambelor proteine.

Rezistența afectează în special quinolonele introduse primele în practică (ex. ciprofloxacina) și mai puțin noile quinolone.

Rezistența mediată prin eflux se realizează mai ales prin intermediul pompelor de eflux multi-drog, și ca urmare rezistența va afecta și alte clase de antibiotice (177).

Scanned with OKEN Scanner

Rezistența la macrolide, lincosamide și streptogramine

Aceste antibiotice acționează la nivelul subunității ribozomale 50S inhibînd sinteza proteică. Rezistența *S. aureus* la MLS (macrolide, lincosamide şi streptogramine) s-a instalat rapid după introducerea lor în practică deoarece genele erau deja prezente, iar antibioticele au exercitat o presiune de selecție.

Există două fenotipuri de rezistență la MLS a *S. aureus*:

1. Primul este datorat unei modificări ribozomale prin metilaza 23S rRNA, mediată de genele *erm*A, *erm* B, *erm*C (de la nivelul plasmidelor sau cromozomilor); este, astfel, împiedicată ataşarea antibioticului de situsul țintă ribozomal. Determinanții *erm* pot avea o expresie inductibilă sau constitutivă. Macrolidele cu 14 şi 15 atomi de C sunt buni inductori de rezistență, în schimb, la lincosamide, variază abilitatea de a induce rezistență.

Sunt descrise doua tipuri de *expresie fenotipică* pentru acest mecanism de rezistență:

- *constitutivă*, care conferă rezistența la macrolidele cu 14C, 15C şi 16C, lincosamide, ketolide şi streptograminaB (fără a modifica acțiunea sinergică a celor două streptogramine);
- *inductibilă*, care determină rezistența la macrolidele cu 14C si 15C, rămînînd active macrolidele cu 16C, lincosamidele si ketolidele.

Astfel, stafilococii cu gene *erm* inductibile apar, de regulă, rezistenți la macrolide, dar sensibili la clindamicină *in vitro*. În cazul infecțiilor cu stafilococi rezistenți la macrolide ar trebui evitată utilizarea clindamicinei datorită riscului de selecție a mutanților cu expresie erm constitutivă (se recomandă efectuarea testului D pentru determinarea rezistenței inductibile la clindamicină) (177).

2. Al doilea fenotip de rezistență este mediat de gena

Scanned with OKEN Scanner

msrA şi implică efluxul activ al antibioticului MLS prin intermediul unei pompe ATP-dependentă; consecința acestui mecanism este obținerea unor concentrații intracelulare sub limita necesară pentru legarea de ribozomi. Teoretic, clindamicina rămîne o opțiune în cazul în care rezistența la macrolide a fost eflux-mediată (143).

Rezistența la quinupristin/dalfopristin

Rezistența la combinațiile sinergice de streptogramină A (SA, dalfopristin) şi streptogramină B (SB, quinupristin) implică prezența rezistenței specifice la SA, dar aceasta este accentuată de prezența mecanismelor ce conferă rezistență la componenta SB. Rezistența SA poate fi mediată de câteva mecanisme: enzimatic – acetiltransferaza codificată de genele vat(A), vat(B), şi vat(C) şi prin pompe de eflux codificate de vga(A) şi vga(B) (3, 56, 170).

Rezistența la glicopeptide

Vancomicina a fost introdusă în practica medicală în 1958, iar primele tulpini de *Staphylococcus* cu rezistență intermediară la vancomicină (VISA) au fost izolate în 1996, tulpini care prezic pasul spre rezistență.

Există trei forme diferite de rezistență la vancomicină :

- tulpini vancomicino- intermediare (VISA)
- tulpini vancomicino- heterorezistente (hVISA)
- tulpini vancomicino- rezistente (VRSA)

Tulpinile **VISA** au o sensibilitate scăzută la vancomicină dată de alterarea sintezei de peptidoglican; bacteria este, astfel, protejată de abilitatea vancomicinei de a distruge peretele celular (biosinteza). Izolatele sunt sensibile la

Scanned with OKEN Scanner

TMP-SMX, linezolid, quinupristin/dalfopristin.

S-a estimat că pentru blocarea eficientă a sintezei peretelui bacterian glicopeptidul trebuie să penetreze aproximnativ 20 straturi de peptidoglican, toate cu reziduu liber de D-alanil-D-alanină, fără să fie prins în capcană.

Aceste tulpini VISA sintetizează în exces peptidoglican cu o expunere mai mare de peptid D-alanil-D-alanină care va fixa şi va prinde în capcană vancomicina, fapt care, asociat îngroşării peretelui celular, va împiedica moleculele de antibiotic să-şi atingă ţinta de la nivelul membranei citoplasmatice. În plus, slaba penetrare intratisulară limitează efectele glicopeptidelor (102).

Agr este o genă accesorie reglatoare care a fost detectată la majoritatea tulpinilor asociate cu eşec terapeutic la vancomicină şi la majoritatea tulpinilor VISA.

Heterorezistenţa

Heterorezistenţa este fenomenul de rezistenţă la anumite antibiotice exprimată de către un subset al populaţiei microbiene care, în general, este considerată a fi sensibilă la acele antibiotice dacă se ia în consideraţie testarea tradiţională a sensibilităţii in vitro (48).

Diferiţi factori pot favoriza proliferarea ulterioară a sub-populaţiei rezistente cu emergenţa unei tulpini microbiene cu rezistenţă totală.

Majoritatea studiilor s-au focalizat pe *S. aureus*, dar, fenomenul de heterorezistenţă a fost observat şi la alte microorganisme: *Acinetobacter baumanii*, *Mycobacterium tuberculosis, Enterococcus faecium, Cryptococcus neoformans* şi *Streptococcus pneumoniae*.

Frecvenţa heterorezistenţei este de aproximativ o subclonă la 10^5-10^6 colonii.

hVISA conţine subpopulaţii de *S. aureus* cu CMI-uri cu

Scanned with OKEN Scanner

valori intermediare, rezultînd un CMI „combinat„ ce se situează între cel al MRSA de tip sălbatic **(≤2mg/l sau sensibil) şi VISA (4-8 mg/l)** (80).

Tulpinile heterorezistente pot fi responsabile de eşecul terapeutic, acestea posedînd anumite caracteristici (de structură, morfologie, caracteristici ale creşterii şi expresie a genelor) ce pot avea un rol major în virulenţă.

Există riscul ca emergenţa heterorezistenţei la un anumit antibiotic să determine creşterea rezistenţei la alte antibiotice.

Există studii care au estimat prevalenţa în diferite zone geografice a *S. aureus* vancomicino-intermediar heterorezistent (hVISA) mai ales printre tulpinile MRSA.

Prima tulpină heterogenă -VISA a fost identificată de un grup japonez în 1997, aceasta fiind precursor al VISA, cu sensibilitate redusă la vancomicină.

Este posibil ca expunerea prelungită la agenţi antibacterieni (ex. tratamentul cu vancomicină al infecţiilor cu MRSA) să exercite o presiune de selecţie crescută asupra sub-populaţiei rezistente la terapia administrată. Aceste mutante pot prolifera rapid în absenţa competiţiei cu tulpina sălbatică sensibilă, ceea ce duce la apariţia unei noi populaţii rezistente cu CMI mai mare decât al tulpinii sălbatice.

Implicaţiile clinice ale fenomenului au importanţă deosebită în cazul infecţiilor cu localizări de tipul vegetaţiilor endocardice şi abceselor profunde, unde penetrarea antibioticelor este insuficientă în ciuda unor scheme terapeutice adecvate (48).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 2. Criterii de interpretare a CMI-urilor vancomicinei (Tenover)

	Criterii vechi CMI (mg/l)	**Criterii noi CMI (mg/l)**
Sensibil	≤4	≤2
Intermediar	8-16	4-8
Rezistent	≥ 32	≥16

Prin scăderea breakpoints CMI–urilor vancomicinei pentru *S. aureus* se îmbunătăţeşte corelaţia dintre definiţia in-vivo a sensibilităţii şi probabilitatea unui răspuns clinic la vancomicină şi este facilitată identificarea izolatelor de hVISA ce pot fi responsabile de eşecul terapeutic (160).

VRSA

Vancomicina a fost introdusă în terapie în 1958, iar prima tulpină de *S. aureus* cu rezistenţă completă la vancomicină a fost depistată în 2002 (148 Sievert).

Îngrijorarea determinată de emergenţa VRSA este sporită de faptul că aceste tulpini complet rezistente posedă mecanisme de diseminare mai eficiente decât ale tulpinilor VISA.

Rezistenţa la tulpinile de tip VRSA se datorează genei *van*, ce cuprinde 6 tipuri (A, B, C, D, E, F şi G) şi care a fost iniţial descoperită la tulpinile de *Enterococcus faecium* rezistente la vancomicină. Mai târziu, genele vanA şi vanB au fost identificate la tulpinile VRSA. Rezistenţa codificată de aceste gene poate fi transferată de la enterococi la stafilococi sau la alte bacterii Gram-pozitiv, transfer facilitat în condiţiile microcoloniilor din cadrul biofilmelor.

Scanned with OKEN Scanner

Se pare că genele vanA/vanB nu reprezintă unica modalitate de a conferi rezistență la vancomicină deoarece există semnalări recente de tulpini VRSA cu CMI de 64 ml/l care nu posedă aceste gene (161, 160).

În martie 2005 au fost raportate în US (New York) 3 tulpini de VRSA izolate la copii, în Clinica de Pediatrie, acestea avînd MIC de 32-1024 µg/ml. Izolatele au fost sensibile la antibiotice non-beta lactam.

Metodele automate pentru testarea sensibilității (Microscan, Vitek) nu pot detecta tulpinile VRSA. Rezistența a fost confirmată prin microdiluție în agar (utilizîndu-se discuri de vancomicină de 6µg/ml).

Rezistența la tulpinile VRSA este cauzată de alterarea peptidului terminal D-alanil- D-alanina al peretelui celular în D-alanil-D-lactat împiedicîndu-se astfel inhibiția sintezei peretelui celular de către vancomicină.

Emergența rezistenței la vancomicină nu este atribuită numai factorilor de mediu

Studiile au arătat că tratamentele prelungite cu vancomicină şi prezența prelungită a glicopeptidelor pot crea o presiune selectivă pozitivă (de selecție) pentru tulpinile de *S. aureus* rezistente la vancomicină.

Creşterea rezistenței bacteriene a fost corelată şi cu folosirea antibioticelor în agricultură:

- doze scăzute de antibiotic suprimă flora bacteriană din tractul intestinal al animalelor
- această rezistență poate fi transferată la oameni prin alimente contaminate sau contact direct (92).

Rezistența la rifampicină

Rifampicina nu trebuie niciodată administrată în monoterapie deoarece stafilococii dezvoltă rapid rezistență printr-o singură mutație în gena ce codifică ARN polimeraza

Scanned with OKEN Scanner

ADN dependentă, mai ales dacă inoculumul bacterian este mare.

Rata naturală a rezistenței intrinseci a stafilococului la rifampicină este de 1 la 10^7 unități formatoare de colonii (182).

Rifampicina poate fi asociată cu alte antibiotice active pe stafilococi:

- fluoroquinolone
- acid fusidic
- cotrimoxazol.

Rezistența la linezolid

Dezvoltarea rezistenței la linezolid este limitată, până în prezent fiind raportate două mecanisme:

1. Modificarea țintei bacteriene prin mutații în genele cromozomiale ce codifică subunitatea 23S a rARN (162, 5);
2. Rezistență mediată prin gena cfr care codifică producția de metiltransferază rARN. Această genă determină şi rezistența la fenicoli, lincosamide, streptogramina A; este o genă de rezistență "naturală" şi se găseşte în cromozomul tulpinilor umane de MRSA (165).

Deoarece rezistența este de tip mutațional şi nu transferabilă între tulpini trebuie acordată o atenție deosebită potențialului de răspândire a tulpinilor linezolid-rezistente fiind necesară aplicarea măsurilor de control a infecției.

Scanned with OKEN Scanner

VI. INFECȚII ALE PIELII ȘI ȚESUTURILOR MOI

Egidia Miftode, Daniela Leca

Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi sunt definite ca fiind infecții ale epidermului, dermului sau ale țesutului celular subcutanat. Sunt infecții frecvent întâlnite în practica medicală și care pot avea o evoluție severă prin diseminarea microorganismelor în torentul sanguin cu producerea de focare infecțioase metastatice.

Patogenie

Mecanismele de producere ale acestor infecții sunt fie inocularea directă a patogenului transtegumentar prin puncții sau inserția cateterelor, fie prin intermediul unor condiții patogenice de tipul eczemei sau dermatitei.

Tabel 1. Clasificarea infecțiilor de părți moi

Clasa	Date clinice
Clasa 1	Infecții localizate, fără semne /simptome de afectare sistemică; pacient afebril, anterior sănătos, alte leziuni decât celulita.
Clasa 2	Prezența febrei
Clasa 3	Stare toxica sau cel puțin o afecțiune comorbidă instabilă
Clasa 4	Sindrom septic sau o infecție amenințătoare de viață.

Infecțiile necomplicate sunt infecțiile de clasă 1.
Infecțiile **complicate** se încadrează în clasele 2-4:

- Infecții secundare unor boli tegumentare

Scanned with OKEN Scanner

- Infecțiile unor plăgi acute (traumatice, determinate de muşcături, post-operatorii),
- Infecțiile unor plăgi cronice (infecțiile piciorului diabetic, ulcerele venoase de stază, etc),
- Celulita perianală cu/fără abces,
- Infecții ale țesuturilor moi profunde sau cele care necesită intervenții chirurgicale,
- Ulcere infectate, arsuri, abcese mari şi infecțiile superficiale sau abcesele cu risc de a fi infectate cu anaerobi sau patogeni Gram-negativ (45).

Conduita generală

Orice pacient cu infecție de țesuturi moi care prezintă semne şi simptome de toxicitate sistemică:

- Febră/hipotermie
- Tahicardie (AV >100/min)
- Hipotensiune (TA<90mmHg sau cu 20 mmHg<decît valoarea obişnuită)

trebuie evaluat din punct de vedere paraclinic cu determinarea următorilor parametri:

- Hemoculturi
- Antibiogramă
- Hemoleucogramă
- Uree, creatinină, rezerva alcalină
- CPK
- Proteina C reactivă.

Se recomandă spitalizarea pacienților care prezintă:

- Hipotensiune
- Creşterea creatininei serice
- Scăderea rezervei alcaline
- Creşterea CPK (de 2-3 ori valoarea normală)
- Neutrofilie
- CPK>13mg/l.

Scanned with OKEN Scanner

În cursul spitalizării se impune extinderea investigațiilor pentru documentarea etiologică:

- examen direct şi culturi ale produsului obținut prin aspirare sau prin biopsiere,
- explorare chirurgicală şi/sau drenaj.

Infecția țesuturilor moi profunde poate evolua cu următoarele manifestări:

- Dureri intense în discordanță cu manifestările clinice locale
- Bule violacee
- Hemoragii cutanate
- Anestezie locală
- Progresie rapidă
- Prezența de gaz în țesuturi (153).

Tabel 2. Factori predispozanți ai infecțiilor de părți moi

Vârsta avansată Scăderea perfuziei arteriale Neuropatia Diabetul zaharat	Insuficiența venoasă cronică Obezitatea Malnutriția Imunodepresia Leziunile barierei tegumentare

Eisenstein-2008 (45)

Opțiuni terapeutice

Infecțiile uşoare pot fi tratate cu:

- ✓ Oxacilină
- ✓ Cefalosporine de I şi a II-a generație
- ✓ Macrolide
- ✓ Clindamicină
- ✓ Trimetoprim-sulfametoxazol

Scanned with OKEN Scanner

✓ Tetracicline (minociclină, doxiciclină).

Datorită ratei crescute de rezistență a *S. aureus* la oxacilină, a ratei crescute de rezistență inductibilă la clindamicină și datorită eșecurilor terapeutice cu doxiciclină și minociclină se recomandă reevaluarea răspunsului clinic după 24-48 ore.

Infecțiile severe

Se administrează de la început antibiotice active pe MRSA:

✓ Vancomicină
✓ Linezolid
✓ Daptomicină, cu remanierea terapiei în funcție de rezultatele antibiogramei.

Glicopeptidele și linezolidul sunt recomandate în cazurile în care riscul de bacteriemie este foarte mare (172, 78).

IMPETIGO

Impetigo este o infecție cu largă răspândire în întreaga lume și poate fi cauzat de *S. pyogenes* și/sau *S.aureus.*
În general infecția este localizată la nivelul regiunilor expuse ale corpului și constă în multiple leziuni care pot avea aspect bulos sau nonbulos.

Impetigo bulos este cauzat de tulpini de *S. aureus* care produc o toxină responsabilă de clivajul stratului superficial al tegumentului. Deși principala etiologie a impetigo nonbulos rămâne streptococul, din ce în ce mai frecvent stafilococul este implicat și în acest tip de infecție, eventual în asociere cu streptococul.

Inocularea microorganismului se realizează prin escoriații, traumatisme minore, înțepături de insecte.

Ruperea leziunilor buloase sau veziculare duce la formarea unei cruste caracteristice, groasă, galben-maronie.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament

Agenți topici: mupirocina (cel mai eficient), bacitracina și neomicina (mai puțin activi).

Dacă pacienții nu răspund la terapia cu agenți topici și dacă există leziuni în număr mare se administrează terapie sistemică orală (tabel 3).

Terapia trebuie să fie direcționată atât împotriva streptococului cât și a *S. aureus*:

Tabel 3. Tratamentul recomandat pentru impetigo

Antibiotic	Doza adult/zi	Doza copil/zi	Comentarii
Cefalexin	250 mgx4	25 mg/kg (4 prize)	Unele tulpini de *S. aureus* și *S. pyogenes* pot fi rezistente
Oxacilină	250 mgx4	12 mg/kg (4 prize)	
Eritromicina	250 mgx4	40 mg/kg (4 doze)	
Clindamicină	300 mgx3	10-20 mg (3 doze)	
Amoxicilina-acid clavulanic	1 gx2	25 mg/kg (2 doze)	
Mupirocină unguent	Se aplică pe leziuni x3/zi	Se aplică pe leziuni x3/zi	Doar dacă număr limitat de leziuni

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 4. Tratamentul recomandat pentru alte infecții ale pielii și țesuturilor moi cu MSSA

Antibiotic	Doza adult/zi	Doza copil/zi	Comentarii
Oxacilină	1-2 g x4 iv	100-150 mg/zi(4 prize)	
Cefazolin	1 g x3 iv	50 mg/zi(3 prize)	
Clindamicina	600 mg x 3	25-40 mg/kg(3 prize) iv 10-20 mg/kg(3 prize) po	Rez încrucișată cu tulpinile eritro-R
Dicloxacilină	500mgx4/zi	25mg/kgc/zi în 4 prize	
Cefalexin	500mgx4/zi	25mg/kgc/zi în 4 prize	
Doxiciclină	100 mg/zi	-	bacteriostatic
Trimetoprim sulfametoxazol	480mgx2/zi	8-10mg/kgc/zi	

MSSA - *S.aureus* meticilino-sensibil. (20, 80)

Infecții ale plăgilor chirurgicale

- În general se manifestă după primele 48h de la intervenție.

- Dacă temperatura este> 38,5 °C și frecvența cardiacă >110 bătăi/minut se recomandă antibiotice și deschiderea liniei de sutură.

Tratamentul plăgilor chirurgicale nonintestinale (trunchi și extremități, la distanță de axilă sau perineu):

Scanned with OKEN Scanner

- Oxacilină (dacă rezistența regională este scăzută)
- Cefalosporine de I generație.
- Biseptol
- Clindamicină,

combinate cu rifampicină.

ABCESE CUTANATE

Abcesele cutanate sunt colecții de puroi la nivelul dermului şi straturilor profunde ale pielii.
Etiologia este, în general, polimicrobiană, cu bacterii ce fac parte din flora tegumentară sau de pe mucoase adiacente regiunii anatomice.

S. aureus este implicat ca unic agent etiologic în aproximativ ¼ cazuri.

Tratamentul constă în incizia şi drenajul puroiului, iar administrarea de antibiotice se recomandă dacă: există leziuni multiple, gangrenă cutanată, imunodepresie, manifestari perilezionale de celulită extinsă, febră înaltă (110).

FASCIITA NECROZANTĂ

Fasciita necrozantă este o infecție care afectează fascia (superficială) şi/sau muşchii şi care poate determina distrucții tisulare majore. Evoluția poate fi uneori letală.

Această condiție patologică poate fi monobacteriană.

Pentru tratamentul fasciitei necrozante se utilizează **linezolid** combinat cu **clindamicină şi rifampicină. Această combinație are la bază sinergia in vitro şi capacitatea** linezolidului şi a clindamicinei de a inhiba producerea de toxină (125).

Scanned with OKEN Scanner

DE REȚINUT pentru infecțiile cu MRSA comunitar (CA-MRSA)!

Recomandări

1. Prezența unei leziuni de tip "înțepătură de paianjen " ridică suspiciunea implicării unui CA-MRSA sau a unei infecții cu MSSA PVL-pozitiv şi se impun investigații suplimentare şi tratament corespunzător.

2. Dacă există antecedente de abcese recurente sau infecții la contacții familiali, se are în vedere posibilitatea implicării unui CA-MRSA sau a unei infecții cu MSSA PVL-pozitiv şi se impun investigații şi tratament corespunzător.

3. În absența unui abces nedrenat, răspunsul scăzut la terapia cu antibiotice β-lactam ridică suspiciunea implicării unui CA-MRSA sau a unei infecții cu MSSA PVL-pozitiv şi se impun investigații şi tratament corespunzător.

4. Dacă persoana a primit tratament cu unul sau mai multe antibiotice în anul premergător, în special quinolone sau macrolide, trebuie avută în vedere posibilitatea implicării unui CA-MRSA

5. Dacă există cel puțin unul din factorii de risc menționați în Tabel 2 (vezi cap. Principii de diagnostic), în special călătorii recente în zone endemice cum ar fi America de Nord, colonizare recentă sau contact cu CA-MRSA, trebuie avută în vedere posibilitatea implicării unui CA-MRSA.

6. Nu se recomandă antibioterapie sistemică la pacienți cu infecții minore de părți moi.

Scanned with OKEN Scanner

7. Se incizează şi se drenează abcesele mici (<5 cm) fără celulită şi nu se administrează antibiotice.
După practicarea inciziei şi drenajului trebuie începută terapia antibiotică sistemică empirică sau ghidată de datele microbiologice dacă abcesul a fost mare sau dacă un alt membru al familiei prezintă o infecție.

8. Se recomandă antibioterapie sistemică pacienților imunocompromişi şi celor cu afecțiuni severe; alegerea schemei terapeutice inițiale ține cont de profilul local de sensibilitate pînă la obținerea rezultatelor antibiogramei.
Antibioticele trebuie să fie active şi pe *S. pyogenes*: oxacilina şi clindamicina (tetraciclina şi trimetoprimul sunt în general, inactive).

9. În caz de şoc toxic sau fasciită necrozantă se utilizează 2 sau 3 antibiotice: linezolid combinat cu clindamicină şi rifampicină.

10. Dacă este documentată infecția cu MRSA se recomandă: acid fusidic 500 mg la 8 ore, sau trimetoprim 200 mg la 12 ore, sau clindamicină 300 mg la 8 ore, fiecare din ele combinate cu rifampicină 300 mg la 12 ore. (110, 111, 121, 86).

TRATAMENT

Rifampicina (300 mg po x3 /zi) PLUS acid fusidic (500 mg x3 /zi) timp de 5–7 zile.
Rifampicin (300 mg po x2 /zi) PLUS trimetoprim (200 mg po x2 /zi) - 5–7 zile
Rifampicin (300 mg po x2 /zi) PLUS clindamicină (300 mg la 8 ore)

(57, 117, 144)

Scanned with OKEN Scanner

NOTĂ

Dat fiind rata crescută a rezistenței la oxacilină (50%) tratamentul de primo intenție în regiunea de E a României se bazează pe: rifampicină, trimetoprim, clindamicină, (oxacilina se poate administra dacă nu există factorii de risc anterior menționați).

INFECȚIIE LA ARȘI

Infecțiile plăgilor arse reprezintă una din cele mai importante și potențial severe complicații care survin în perioada acută ce urmează arsurii.

Etiologie

Bacteriile colonizează rapid plăgile tegumentare deschise după arsură. Microorganismele pot face parte din flora endogenă gastrointestinală, respiratorie, tegumentară sau pot fi transmise prin contactul cu suprafețele externe contaminate, prin apă, mâinile personalului sanitar, etc.

În era preantibiotică patogenul predominant în infecțiile plăgilor arse era *Streptococcus pyogenes*; după introducerea penicilinei *S. aureus* a devenit principalul agent etiologic, dar, mai recent, *Pseudomonas aeruginosa* din flora gastrointestinală a pacientului este din ce în ce mai frecvent izolată din plăgile arse,

În condițiile utilizării antibioticelor cu spectru larg atît cu administrare topică cît și sistemică *Candida* spp devine un patogen important.

Clasificarea infecțiilor asociate plăgilor arse

Infecțiile plăgilor arse reprezintă o problemă foarte serioasă deoarece determină întârzierea maturării epidermei și contribuie la formarea unui țesut cicatriceal în exces.

Scanned with OKEN Scanner

Invazia microorganismelor în straturile profunde dincolo de derm poate determina bacteriemie, sepsis şi sindrom de disfuncţie organică multiplă (2).

1. *Impetigo asociat plăgilor arse* - implică afectarea epitelială a unei suprafeţe reepitelizate în prealabil, ca de exemplu suprafeţele grefate.
2. *Infecţia plăgii chirurgicale asociată arsurilor* – sunt incluse atît zonele arse excizate cît şi cele donatoare care nu s-au epitelizat încă. Plaga prezintă un exudat purulent şi eritem la nivelul tegumentului nelezat din jurul plăgii.
3. *Celulita plăgilor arse* – rezultă în urma extensiei infecţiei la nivelul tegumentelor şi ţesuturilor moi din jurul plăgii arse sau a situsului donator. Cel puţin una din următoarele manifestări sunt prezente: durere localizată, tumefiere sau căldură locală, progresia eritemului şi a tumefacţiei, semne de limfangită şi/sau limfadenită de la zona tegumentară afectată la aria de drenaj limfatic.
4. *Infecţia invazivă a plăgii arse neexcizate.* Pacienţii cu arsuri profunde neexcizate sunt expuşi riscului de a dezvolta infecţii invazive. Manifestările clinice constau în fenomene locale, existenţa dovezilor de invazie microbiană a ţesuturilor adiacente (examen histologic), semne şi simptome de sepsis şi, eventual, hemoculturi pozitive (6).

Analize de laborator utilizate pentru diagnosticul infecţiei asociate plăgilor produse prin arsură

A. Cultura probelor obţinute prin recoltare superficială pe tampon de exudat este o metodă de rutină eficientă, care permite colectarea mai multor probe superficiale şi permite elaborarea unor rezultate cantitative sau

Scanned with OKEN Scanner

semicantitative.

B. Cultura probelor obținute prin biopsie tisulară (a țesutului subcutanat) utilizînd metode cantitative. Toți patogenii potențiali, prezenți în cantitate semnificativă($>10^5$ CFU/ml) sunt identificați și testați din punct de vedere al sensibilității la antibiotice.
C. Culturi simultane ale țesutului biopsiat, sângelui și urinii (25).
D. Real –time PCR
E. Analiza histologică – permite determinarea profunzimii arsurii în raport cu ocluzia microvasculară de la nivelul dermului.

Tratament

Antibioticele cu administrare topică reduc încărcătura microbiană de la nivelul plăgilor arse deschise și diminuă riscul de infecție. În consecință, prin controlul infecției este diminuată conversia de la indurare parțială la indurare totală a plăgii arse, administrarea topică de antibiotice fiind o metodă adjuvantă a exciziei precoce.

Pentru evitarea selectării de mutante rezistente se recomandă administrarea prin rotație a diferitelor preparate antimicrobiene.

Agenți antimicrobieni topici

Nitratul de argint: bacteriostatic pe BGN aerobi, *P.aeruginosa*, antifungic cu acțiune limitată.

Sulfadiazina argentică: bactericid pe BGN aerobi, *P.aeruginosa* și pe unele tulpini de *C. albicans*.

Mafenid acetat: spectru extins pe BGN aerobi, *P.aeruginosa*, anaerobi.

Pansament impregnat cu argint nanocristalin: activitate

Scanned with OKEN Scanner

importantă pe BGN aerobi, *P.aeruginosa*, gram-pozitivi aerobi, MRSA, VRE, Enterobacteriaceae multirezistente.

Mupirocina: produs de fermentație al *Pseudomonas fluorescens* are activitate inhibitorie potentă pe flora gram-pozitiv tegumentară (inclusiv pe MRSA).

Profilaxia cu antibiotice administrate sistemic

Această antibioprofilaxie trebuie să fie selectivă şi utilizată doar o scurtă perioadă de timp.

Datorită riscului de bacteriemie asociat cu manipulările prelungite şi/sau exciziile, profilaxia cu antibiotice pe cale sistemică trebuie administrată imediat înainte, în timpul şi una/două doze după efectuarea procedurii, mai ales la cei cu leziuni extinse.

Selectarea agenților antimicrobieni se bazează pe datele de sensibilitate a microorganismelor izolate de la nivelul plăgilor arse sau din alte situsuri (25).

Scanned with OKEN Scanner

VII. INFECȚIILE PICIORULUI DIABETIC

Egidia Miftode

Diagnosticul corect şi tratamentul adecvat al infecțiilor piciorului diabetic permit reducerea incidenței morbidității aferente infecțiilor, reducerea duratei de spitalizare şi a incidenței amputațiilor majore ale membrelor.

Tabel 1. ***Factori de risc*** *ai ulcerației şi infecției piciorului (după Hartmann) (64)*

Factor de risc	Mecanism lezional
Neuropatia motorie periferică	Anomalii anatomice şi de biomecanică a piciorului (creşterea convexității plantare, subluxația artic. metatarsofalangiene cu exces de presiune şi formare de ulcere)
Neuropatia senzitivă periferică	Lipsa sensibilității protectoare ce duce la leziuni minore prin exces de presiune/leziuni mecanice /leziuni termice
Neuropatia autonomă periferică	Piele uscată, predispusă la fisurare
Deformări neuroartropatice (B. Charcot)	Anomalii anatomice şi de biomecanică mai ales în aria medioplantară
Insuficiența vasculară (arterială)	Afectarea viabilității tisulare, a capacității de cicatrizare a plăgilor şi a aportului de PN.
Hiperglicemia şi alte anomalii metabolice	Afectare imunologică (funcția neutrofilelor, cicatrizarea

Scanned with OKEN Scanner

	plăgilor, etc)
Disabilități ale pacientului	Diminuarea capacității vizuale, amputații preexistente
Obicieiuri neigienice	Nerespectarea măsurilor de igienă, obezitatea, etc
Insuficiențe ale sistemului de sănătate	Monitorizare inadecvată a glicemiei şi educare insuficientă a pacientului privind problemele de sănătate

Tabel 2. Etiologie (după Lipsky) (90)

Caracteristici clinice	**Microorganisme**
Celulită (în absența unei plăgi)	Streptococ β-hemolitic, *S. aureus*
Ulcer infectat (în absența antibioterapiei prealabile)	*S. aureus,* Streptococ β-hemolitic
Ulcer infectat cronic (pretratat cu antibiotice)	*S. aureus*, Streptococ β-hemolitic, Enterobacteriaceae
Ulcer macerat	*Pseudomonas aeruginosa* + alte microorganisme
Plăgi atone cu antibioterapie prealabilă prelungită	Coci Gram-pozitiv aerobi (*S. aureus,* stafilococi coagulazo-negativ, enterococi), difteroizi, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas,* BGN nonfermentativi
Necroză extinsă/gangrenă	Floră mioxtă: aerobi+anaerobi.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 3. Clasificarea infecțiilor piciorului diabetic (după Lipsky)

Manifestări clinice de infecție	Severitatea infecției	Scor PEDIS
Absența inflamației/exudatului purulent	Absența infecției	1
Prezența≥2 manifestări ale inflamației; celulita/eritemul≤2cm în jurul ulcerului; infecția este limitată la tegumente/țesut celular subcutanat	Uşoară	2
Absența afectării sistemice, stabilitate metabolică; ≥1 din următoarele: extensia celulitei la >2cm, limfangită, afectarea fasciei superficiale/muşchi/tendon/articulație/os; gangrena	Moderată	3
Simptome de toxicitate sistemică/instabilitate metabolică	Severă	4

Dacă există suspiciunea de osteomielită se efectuează **radiografie** standard.

Modificările clasice de osteomielită includ:

- eroziuni corticale,
- reacție periostală
- hiperlucență+scleroză.

Dacă aceasta nu relevă modificări osoase şi suspiciunea de afectare osoasă persistă se va repeta **radiografia** după 2-4 săptămâni.

Dacă modificările osoase nu sunt caracteristice se trece la următoarele etape de diagnostic şi tratament:

1. **MRI** este foarte utilă pentru diagnosticul infecției osoase şi pentru a furniza informații despre aspectul infecțiilor profunde ale părților moi.
2. **Scintigrafia** ce utilizează de preferință leucocite de

Scanned with OKEN Scanner

nouă generație sau imunoglobuline.

3. **Tratament empiric** 2-4 săptămâni şi apoi repetarea radiografiei.
4. **Biopsie osoasă** percutană (sub ghidaj fluoroscopic sau CT) sau intraoperatorie dacă:

- diagnosticul de osteomielită nu a putut fi precizat
- nu poate fi apreciată etiologia/sensibilitatea germenelui.

Alegerea tratamentului

Dacă din culturi se izolează mai multe microorganisme nu este necesară acoperirea tuturor, dar, întotdeauna trebuie vizate speciile mai virulente: *S. aureus* şi streptococii grup A sau B.

Tabel 4. Recomandări privind terapia inițială în funcție de severitatea infecției

Antibiotic	**Infecție ușoară**	**Infecție moderată**	**Infecție severă**
/calea de administrare	*Orală*	*Orală/parenterală*	*I.V inițial*
Clindamicină	+	-	-
Cefalexin	+	-	-
Trimetoprim-SMX	+	+	-
Amoxi-ac. clavulanic	+	+	-
Levofloxacină	+	+	-
Cefoxitin	-	+	-
Ceftriaxonă	-	+	-
Linezolid ± aztreoanam	-	+	-
Daptomicină ± aztreoanam	-	+	-
Ertapenem	-	+	-
Cefuroxima ± metronidazol	-	+	-
Ticarcilină-ac. clavulanic	-	+	-
Piperacilină-tazobactam	-	+	+

Scanned with OKEN Scanner

Levofloxacină/ciprofloxacină + clindamicină	-	+	+
Imipenem/cilastatin	-	-	+
Vancomicină + ceftazidima ± metronidazol	-	-	+

Durata terapiei:

- se continuă până când sunt îndeplinite criteriile de rezolvare a infecției (moment care nu coincide întotdeauna cu cel al vindecării plăgii),
- pentru infecțiile uşoare: 1-2 săptămâni (uneori şi 4 săptămâni)
- pentru infecțiile moderate şi severe: 2-4 săptămâni, în funcție de structurile implicate, de eficiența debridării, de vascularizația plăgii.
- pentru osteomielită: 4-6 săptămâni (mai scurtă dacă osul infectat a fost îndepărtat) (64, 90).

Demonstrarea unei sensibilități in vitro nu înseamnă întotdeauna şi prezența sensibilității in vivo, de aceea, se impune monitorizarea constantă a infecțiilor pentru a ne asigura că terapia administrată este eficientă (45).

Scanned with OKEN Scanner

VIII. INFECȚII RESPIRATORII

Egidia Miftode

Infecțiile căilor respiratorii superioare

Sinuzita determinată de MRSA este rară şi survine mai ales la cei care au fost supuşi unei intervenții chirurgicale în sfera ORL şi la personalul medical.

Antibioticele care pot fi utilizate de primo-intenție (până la obținerea rezultatelor antibiogramei) sunt: linezolid, tigeciclina, daptomicina, clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol (57).

Infecțiile căilor respiratorii inferioare

Infecțiile bronşice cu MRSA survin la pacienții cu bronşectazii determinate mai ales de fibroza chistică. La copii această infecție poate avea consecințe asupra creşterii (104).

Trimetoprim-sulfametoxazol ar trebui evitat în infecția stafilococică pulmonară cronică datorită riscului de a dezvolta tulpini rezistente timidin-dependente (61).

La adult pot fi utilizate noile tetracicline, eventual, cloramfenicolul. În absența pneumoniei, infecțiile pe bronşiectazii ar trebui tratate cu alte antibiotice decât glicopeptidele.

Scanned with OKEN Scanner

PNEUMONIILE

PNEUMONIA COMUNITARĂ

Diagnostic

- În cazul unei pneumonii rapid progresive ce evoluează cu sindrom de detresă respiratorie acută trebuie suspectată implicarea unei tulpini de *S. aureus* producătoare de PVL;
- Diagnosticul de probabilitate se stabileşte pe baza următoarelor manifestări clinice: febră >39°C, frecvența respirațiilor >40/min, tahicardie >140/min, hemoptizie şi hipotensiune;
- Hemoptizia în cantitate mare şi hipotensiunea confirmă, de regulă, diagnosticul;
- Anamneza trebuie să includă obligator întrebări despre antecedente de sepsis cu punct de plecare tegumentar, contactul cu sistemul sanitar sau despre statusul de purtător de MRSA.

Recomandări

Deşi antecedentele de sepsis stafilococic sunt rar întîlnite la pacienții cu pneumonie necrozantă datorată CA-MRSA se consideră posibilă implicarea acestui tip de stafilococ dacă există antecedente de furuncule sau abcese recurente (două sau mai multe în 6 luni) la membrii familiei, sau infecții la contacții apropiați.

În cazul unei pneumonii comunitare severe trebuie luată în considerare posibilitatea unei infecții cu CA-MRSA indiferent de prevalența locală a CA-MRSA. (142, 59),

Scanned with OKEN Scanner

Date de laborator

- Examenul direct cu colorație Gram și cultura trebuie practicate imediat după internare.
- Nivelul relativ redus al neutrofilelor la examenul direct în cazul unui pacient cu pneumonie severă, hemoptizie severă și valoare scăzută a leucocitelor sunt elemente care susțin diagnosticul de pneumonie stafilococică PVL-asociată.

Recomandări

Ghidurile din 2004 elaborate de British Thoracic Society (BTS) recomandă efectuarea de hemoculturi anterior inițierii terapiei la pacienții cu pneumonie acută comunitară și cu scorul de severitate CURB-65 de 3 sau peste.
Dacă lipsesc elementele de severitate și bolile asociate hemoculturile nu sunt obligatorii (15).

- Modificările radiologice inițiale observate în pneumonia determinată de tulpini PVL-pozitive sunt foarte **reduse,** uneori absente ceea ce pretează la confuzii cu bronșita acută sau cu astmul bronșic.
- Modificările radiologice rapide cu apariția de **opacități de <3 cm** diametru sunt sugestive pentru infecția stafilococică (73).
- **Opacitățile multilobare cu tendință la excavare** apar după cîteva zile și sunt cel mai bine puse în evidență prin examenul CT (121).

Incidența pneumoniei complicate determinate de *S. aureus* producător de PVL este mult mai mare decît cea a pneumoniei determinate de tulpini non-producătoare de PVL.

Scanned with OKEN Scanner

Rata mortalității pneumoniei determinate de stafilococul producător de PVL este de aproximativ 75% (59, 73).

Recomandare

Dacă examenul radiologic relevă infiltrate alveolare, cavități şi revărsat pleural se are în vedere posibilitatea unei etiologii de tipul CA-MRSA producător de PVL.

Terapia empirică

- Se impune inițierea rapidă a terapiei cu antibiotice – în primele 2 ore de la internare – în cazul pacienților cu pneumonie acută comunitară severă, iar în cazul tinerilor şi copiilor la care semnele de severitate pot lipsi se recomandă aceeaşi terapie chiar dacă prezintă o formă medie a afecțiunii respiratorii:
  - CEFOTAXIMA + MACROLID.
- Asocierea clindamicină cu linezolid este sinergică in vitro (125, 183).

Recomandare

Pneumonia cu MRSA (+/– PVL) trebuie tratată cu LINEZOLID (600 mg intravenos la 12 ore) PLUS CLINDAMICINĂ (1.2–1.8 g intravenos la 8 ore) +/– RIFAMPICINĂ (600 mg intravenos la 12 ore).

Scanned with OKEN Scanner

PNEUMONIA NOSOCOMIALĂ

Definiții

Pneumonia asociată îngrijirilor medicale (HAP) poate fi clasificată în: pneumonie cu debut comunitar şi pneumonie cu debut în spital.

Pneumonia nosocomială (pneumonia dobândită în spital) este infecția respiratorie care se dezvoltă după intervalul de 48 ore de la internarea în spital. Este cea mai frecventă infecție asociată îngrijirilor medicale afectînd 0,5-1% din pacienții internați.

Pneumonia asociată ventilației mecanice (PAV) (consecința aspirării secrețiilor în cursul procesului de intubare) este mai frecventă în primele 5 zile de spitalizare în TI (3%) fiind grevată de o rată a mortalității de 24-75% în funcție de rezistența patogenilor implicați (22).

Tabel 1. Etiologia pneumoniei nosocomiale

Pneumonia cu debut precoce (<4 zile)	**Pneumonia cu debut tardiv (>4 zile)**
Microorganisme comunitare • Bcili gram-negativ: *-E. coli* *-Klebsiella sp.* *-Proteus sp* *-Serratia marcescens* • *H. influenzae* • *S. aureus* meticilino-sensibil • *S. pneumoniae*	Microorganisme de spital: • *Acinetobacter sp* • *S. aureus* rezistent la meticilină • *P. aeruginosa*

Scanned with OKEN Scanner

În cadrul studiului Eole din Franța, *S. aureus* a fost izolat de la 27% din pacienții cu HAP, iar alte tipuri de stafilococi au fost puşi în evidență la 7% din cazuri.

P. aeruginosa, E. coli , Klebsiella, Enterobacter spp., *Serratia* au fost izolate la 17%, 13% şi la respectiv 4% pentru ultimile trei izolate. În 60% din cazuri culturile au fost polimicrobiene (116).

Este recomandabil ca evaluarea agentului cauzal al HAP şi terapia administrată să fie ghidate de datele din literatura națională şi internațională, de datele de supraveghere microbiologică locală şi de investigațiile microbiologice ale fiecărui pacient.

La pacienții cu ***pneumonie nosocomială,*** existența afecțiunii de bază diminuă substanțial abilitatea de a exprima simptomele şi semnele clasice ale infecției. Asfel, manifestările cele mai frecvente ale pneumoniei nosocomiale sunt:

-febra,

-secreții purulente (expectorate sau colectate pe sonda endotraheală),

-leucocitoza.

La **pacienții intubați factorii de risc** pentru dezvoltarea unei pneumonii nosocomiale sunt: durata ventilației mecanice, traumatismul cranio-cerebral şi terapia cu barbiturice, cantitățile mari de aspirat gastric, administrarea de antiacide, reintubarea, schimbarea circuitului ventilator la intervale mai mici de 48 ore, utilizarea sondelor nasogastrice, severitatea afecțiunii de bază, prezența şocului, prezența ulcerelor de stress cu hemoragii asociate (50, 135).

Scorul clinic al infecției pulmonare este un sistem de scorificare utilizat în diagnosticul HAP şi se bazează în prezent

Scanned with OKEN Scanner

pe 6 criterii: febră, leucocitoză, culturi din spută, agravarea modificărilor radiologice (criterii inițiale) plus oxigenarea (PaO2/FiO2) şi culturi semicantitative ale aspiratului traheal cu sau fără examen direct. Aceste criterii duc la creşterea sensibilității diagnosticului (134).

Metode de diagnostic

Radiografia toracică

-este un examen indispensabil pentru diagnosticul pneumoniei.

-permite confirmarea suspiciunii clinice,

-face distincția între pneumonia lobară, interstițială şi bronhopneumonie,

-decelează afecțiunile pulmonare asociate,

-permite evaluarea răspunsului la tratament, a severității bolii, orientează asupra etiologiei,

-util în luarea deciziei de spitalizare a unui pacient (evoluție progresivă, multilobară, prezența revărsatului pleural).

Examenul computer tomografic

– este rezervat situațiilor complexe în care se constată lipsa răspunsului la terapia cu antibiotice şi pentru diferențierea pneumoniei de alte entități clinice (edem pulmonar, embolie pulmonară, neoplasm).

- furnizează date descriptive şi evolutive mai precise decât clişeul standard.

Examenul direct al sputei

-se recomandă atât în cazul pacienților spitalizați cât şi a celor tratați ambulator (nefiind obligator),

-sputa se prelevă anterior introducerii tratamentului,

-examenul trebuie efectuat imediat (întârzieri de 2-5 ore determină scaderea ratei de izolare a *S. pneumoniae, S aureus* şi a BGN),

Scanned with OKEN Scanner

-criteriul citologic pentru acceptarea produsului patologic este de <10 celule epiteliale scuamoase şi >25 PMN/câmp microscopic.

Cultivarea sputei - este un examen opțional pentru pacienții trataţi în ambulator.

-datorită contaminanților din căile aeriene superioare rezultatele fals pozitive sunt frecvente.

Expectorația indusă - recomandată pentru detectarea *M.tuberculosis / Pneumocystis jiroveci.*

Examenul altor produse patologice

- Secreții aspirate de la pacienții intubați
- Aspirat nazotraheal

Teste invazive de diagnostic:

- Traheostomie
- Bronhoscopie recomandată în următoarele situații:

  - detectarea *M. tuberculosis, P. jiroveci*
  - pentru pneumoniile ce nu răspund la terapia standard
  - pacienți imunocompromişi

  Cultura cantitativă a produsului obținut prin lavaj bronhoalveolar (LBA) sau prin prelevări distale protejate are o specificitate superioară.
- Aspiratul transtraheal
- Aspiratul transtoracic.

Criterii bacteriologice

Diagnosticul de pneumonie este stabilit dacă prin culturi cantitative se evidențiază un microorganism în concentrație de:

- 10^6 UFC/ml pentru produsul aspirat endotraheal.
- 10^4 UFC/ml în cazul LBA, (sensibilitatea culturilor cantitative prin LBA este de 80-100% (în medie-93%), iar specificitatea este de 77-100%.
- 10^3 UFC/ml în cazul prelevărilor distale protejate

Scanned with OKEN Scanner

Examene sanguine:

- Hemoleucograma
- Teste hepatice, renale, ionograma
- Gazometrie sanguină (dacă PaO2<60mmHg sau SaO2 <85% - pacientul necesită spitalizare şi administrare suplimentară de O2)
- Hemoculturi – microorganismele izolate din sânge nu sunt în mod obligator şi cele ce cauzează PAV. Semnificaţia izolatelor din sânge trebuie interpretată de către clinician şi microbiolog în raport cu starea clinică a pacientului (93)

Diagnosticul de HAP şi PAV nu trebuie să se bazeze doar pe culturile cantitative din prelevatele respiratorii (bronhoscopie directă şi lavaj bronho-alveolar) (46, 98)

Profilaxia pneumoniei nosocomiale

Strategii nemedicamentoase

a. Spălarea riguroasă a mâinilor şi utilizarea mănuşilor şi a măştii;
b. Poziţie semişezîndă a pacientului pentru a evita aspirarea;
c. Evitarea hiperdistensiei gastrice prin limitarea utilizării narcoticelor şi medicaţiei anticolinergice, monitorizarea volumului rezidual gastric după administrarea intragastrică a alimentelor, utilizarea medicaţiei prokinetice gastrointestinale (metoclopramid), etc.
d. Intubare orală (nu nazală) deoarece în cazul asocierii unei sinuzite cu poziţionarea nazală a sondei de intubare rata pneumoniei ventilatorii este mai mare (138).
e. Monitorizarea funcţionalităţii circuitelor ventilatorii; se recomandă înlocuirea sondelor în care s-au acumulat diferiţi produşi (sânge, lichid de vărsătură) care pot fi implicaţi în pneumonia de aspiraţie sau reprezintă un mediu

Scanned with OKEN Scanner

de dezvoltare pentru patogenii nosocomiali (83).

Strategii farmacologice

a. Profilaxia ulcerelor de stress trebuie evitată pentu a prezerva funcţia gastrică (98).
b. Dacă totuşi este indicată profilaxia ulcerelor de stress se recomandă sucralfatul (care reduce riscul PAV) doar la pacienţii cu risc redus sau moderat de sângerări gastrointestinale.
c. Mobilizarea precoce şi tusea în perioada imediat postoperatorie trebuie încurajate la toţi pacienţii în scopul reducerii riscului complicaţiilor pulmonare
d. Poziţia semi-şezîndă (30–45°) face parte din strategia de prevenire a PAV şi HAP (dacă nu există contraindicaţii ale acestei poziţii)
e. Poziţia semi-şezîndă trebuie menţinută în cursul alimentării enterale pentru a preveni aspirarea.
f. Administrarea prealabilă de antibiotice a fost asociată cu implicarea în etiologia PAV a unor bacterii rezistente la antibiotice: *P. aeruginosa, S. aureus* meti-R. În tratamentul PAV se recomandă utilizarea alternativă a diferitelor clase de antibiotice pentru a preveni apariţia rezistenţei la un antibiotic.
g. Decontaminarea orofaringiană cu soluţii de clorhexidină s-a dovedit a fi eficientă în scăderea ratei VAP la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale cardiace (34).
h. Utilizarea imunoglobulinelor, deşi şi-a dovedit eficienţa în unele studii, trebuie limitată la anumite grupe de risc.
i. Terapia profilactică la pacienţii neutropenici constă în administrarea factorilor de creştere granulocitară şi a antibioticelor (94).

Scanned with OKEN Scanner

Tratament

Decontaminarea selectivă a tractului digestiv

O trecere în revistă Cochrane menționează reducerea ratei infecțiilor de tract respirator și a mortalității globale la adulții din terapie intensivă care au primit o asociere de antibiotice administrate sistemic și topic. Profilaxia bazată doar pe administrarea de antibiotice sub formă topică determină scăderea infecțiilor respiratorii dar nu are efect asupra mortalității (88).

Terapia sistemică trebuie administrată o durată scurtă de timp: doar 3-4 zile.

Alegerea antibioterapiei empirice la pacientul cu HAP trebuie să se bazeze pe cunoașterea naturii și profilului de rezistență al patogenilor prevalenți în respectiva unitate dar să se aibă în vedere și momentul debutului (precoce/tardiv), administarea prealabilă de antibiotice și co-morbiditățile.

Terapia trebuie inițiată imediat ce s-a suspectat o PAV și nu trebuie să fie amânată până la obținerea rezultatelor microbiologice.

Într-un studiu recent în care toți pacienții au fost tratați precoce și cu antibioticele adecvate nu sunt menționate diferențe semnificative privind evoluția cazurilor cu PAV asociate infecției cu MRSA față de PAV cu MSSA (28).

La pacienții care răspund la terapie, durata antibioterapiei empirice nu trebuie să depășească 8 zile.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul pneumoniei cu MRSA

Tratamentul empiric al VAP, HAP, HCAP severe, cu debut tardiv la pacienți cu factori de risc pentru MDR:

- Cefepime/ceftazidime(antipseudomonas)

sau

- Imipenem/meropenem (antipseudomonas)

sau

- Beta-lactam-IBL (piperacilină-tazobactam)

PLUS

- FQ antipseudomonas (cipro, levofloxacină)

sau

- AG

PLUS

Linezolid sau vancomicină

Diferite studii au evaluat eficiența linezolidului şi a dalfopristin/ quinupristin versus vancomicină; acestea au concluzionat că linezolidul este asociat unei rate mai mari de supraviețuire şi de vindecare clinică decât vancomicina în terapia HAP (47, 21, 139).

Scanned with OKEN Scanner

IX. ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

Egidia Miftode

Definiție și clasificare

Endocardita infecțioasă (EI) este definită ca fiind infecția microbiană a suprafeței endocardice.

Vechea clasificare avea la bază modul de prezentare: acut, subacut și cronic.

Clasificarea actuală include următoarele elemente:

- Activitatea bolii și rata recurențelor;
- Tipul de diagnostic (cert/posibil);
- Localizarea anatomică (stânga/dreapta) și dacă evoluează pe valve native (EVN) sau pe proteze valvulare (EPV);
- Etiologia bolii (microorganism probabil implicat și rezultate culturi/serologie/PCR/histologie);
- Caracteristicile pacientului (vârstnic, EI nosocomială, prezența afecțiunii congenitale, toxicomanie i.v.)(69).

EI pe proteză valvulară (EPV) este clasificată, în funcție de momentul în care survine infecția, în: precoce (în intervalul de 2 luni după intervenția chirurgicală), tardivă (la cel puțin 12 luni de la operație) și intermediară (la 2-12 luni după intervenție).

EI nosocomială este definită ca fiind EI ce survine la >72 ore după internarea în spital, sau în intervalul 4-8 săptămâni după o procedură invazivă în spital (sau, mai nou, chiar până la 6 luni după externare).

S. aureus este cea mai frecventă cauză a EI în țările dezvoltate și este adesea asociată îngrijirilor medicale (catetere i.v., plăgi chirurgicale, implante protetice, etc).

Scanned with OKEN Scanner

EI pe cordul stâng determinată de *S. aureus* este asociată cu o rată a mortalității de 25-40%.

EI cu *S. aureus* la utilizatorii de droguri i.v. (IDU) implică mai frecvent valva tricuspidă şi are o rată de vindecare de peste 85% ce poate fi atinsă chiar cu o durată mai redusă a tratamentului (<4 săptămîni) (7, 16).

Incidența bacteriemiei cu MRSA la copil a crescut din 1990 în timp ce numărul cazurilor în care a fost implicat MSSA a rămas constant, rata endocarditei fiind de 5-15% din cazuri (82, 57).

Stafilococii coagulazo-negativ determină EI atât pe proteze valvulare cât şi pe valve native (VN). Evoluția este, în general, mai puțin zgomotoasă şi răspunsul la tratament medical sau chirurgicale este satisfăcător.

EI cu *S.lugdunensis*, stafilococ cu o virulență particulară, se caracterizează prin frecvența mare a extensiei perivalvulare şi a infecției metastatice (145,18, 4).

EI cu CA-MRSA

EI cu CA-MRSA este dobândită în principal în afara spitalului, şi survine la persoane tinere, care au antecedente recente de leziuni tegumentare de tipul furunculozei, celulitei sau care sunt consumatori de droguri i.v. Toate cazurile raportate au fost EI pe valve native, predominant pe valva tricuspidă (107).

Mortalitatea datorată CA-MRSA este, în general, mai mică decât cea înregistrată în EI cu HA-MRSA (13% față de 37.2%).

Manifestări clinice

Diagnosticul de EI implică un complex de date clinice, de laborator şi ecocardiografice.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru definirea endocarditei infecțioase Duke a utilizat următoarele criterii:

I. **Criterii majore**:

- ***Hemoculturi pozitive*** (HC)

- Microorganisme frecvent întânite izolate din 2 HC separate: Streptococi viridans, *S. bovis*, grupul HACEK, *S. aureus*.

- Alte microorganisme izolate din 2 HC recoltate la intervale de >12 ore, sau 3, >4 la intervale de >1 oră.

- O singură hemocultură pozitivă pentru *Coxiella burnetii* sau anticorpi de tip IgM >1/800.

- ***Examen echocardiografic sugestiv*** pentru EI :

-masă intracardiacă mobilă pe valvă sau pe structurile adiacente, în calea jetului regurgitat sau pe materialul implantat (fără altă explicație anatomică);

-un abces;

-o dehiscență parțială, de apariție recentă, a protezei valvulare;

- **Un suflu cardiac nou apărut** (înrăutățirea sau schimbarea caracterului unui suflu preexistent - nu este un criteriu suficient).

II. **Criterii minore**:

- Condiții cardiace predispozante, toxicomani i.v.
- Febră>38 C
- Fenomene vasculare, emboli arteriali mari, infarcte pulmonare septice, anevrisme micotice, hemoragii intracraniene şi conjunctivale, leziuni Janeway.
- Manifestări imunologice: glomerulonefrită, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid.
- Date microbiologice: o hemocultură pozitivă, dovezi serologice ale unei infecții acute cu un germene posibil a fi implicat în etiologia endocarditei.

Criteriile mai sus menționate oferă trei categorii de diagnostic

Scanned with OKEN Scanner

pentru endocardită:

A. Diagnostic cert de endocardită infecțioasă; diagnosticul a fost documentat:

- anatomo-patologic/microbiologic:
  - -vegetații sau abcese intracardiace confirmate prin examen histopatologic
  - -documentarea prin culturi sau examen histopatologic a microorganismului în vegetație
- clinic:

1. 2 criterii majore sau
2. 1 criteriu major şi 3 criterii minore, sau
3. 5 criterii minore

B. Endocardită infecțioasă **"posibilă":**

1. 1 criteriu major şi 1 criteriu minor
2. 3 criterii minore

C. Cazuri la care diagnosticul de endocardită este **exclus**:

1. s-a stabilit un alt diagnostic,
2. simptomele bolii s-au remis după <4 zile de tratament cu antibiotice.
3. Absența leziunilor sugestive pentru endocardită constatată în cursul intervenției chirurgicale sau la autopsie, în cazul unei terapii cu antibiotice de <4 zile.
4. Absența criteriilor sugestive pentru endocardită infecțioasă "posibilă".

Alte modalități de debut ale endocarditelor infecțioase se datorează complicațiilor:

1. *Complicații embolice*: hemiplegia prin ocluzia arterei silviene; meningita acută cu LCR steril; manifestări evocînd encefalita acută; durerile abdominale brutale datorate unui infarct renal sau splenic; hematuria - consecința unor mici infarcte renale, a unei nefrite interstițiale, sau a unei glomerulonefrite difuze; cecitatea unilaterală instalată brutal prin ocluzia arterei centrale a

Scanned with OKEN Scanner

retinei; infarctul de miocard prin embolia unei artere coronare, etc;

2. *Dezordinile imunologice*: nefrita interstițială, artralgii sau artrite;
3. *Lombalgiile* constituie o modalitate frecventă de debut;
4. La toxicomanii i.v. manifestările cele mai frecvente sunt consecința unor embolii pulmonare repetate datorită atingerii tricuspidiene și ocluziei unei artere majore (de regulă a unui membru inferior).

Diagnostic ecocardiografic și de laborator

a. **Examene microbiologice**:
Hemocultura este principala metodă de determinare a etiologiei EI. Hemoculturile negative pot fi datorate antibioterapiei anterioare, infecției cu coco-bacili gram-negativ, cu *C. burnetii*, *Legionella* și uneori infecțiilor fungice. Examenele serologice sau cultura țesutului valvular sunt utile pentru diagnosticul EPV cu *C. burnetii* și *Legionella spp.* La pacienții cu hemoculturi negative se recomandă teste serologice pentru fungi, *Legionella, C.burnetii, Bartonella* și mycoplasme.

b. Examenul Doppler bidimensional evaluează mărimea cavităților cardiace, dehiscența valvelor, funcția ventriculară, prezența fistulelor, fluxul sanguin, elemente ce permit aprecierea funcției protezei valvulare.

c. Examenul echocardiografic permite detectarea vegetațiilor, abceselor paravalvulare și miocardice, dehiscența protezei, și regurgitarea paravalvulară a sângelui. Echografia transesofagiană (TEE) are o sensibilitate de 82-96% pentru diagnosticul EPV, comparativ cu o sensibilitate de doar 17-36% a echografiei transtoracice (TTE). Echografia transesofagiană este recomandată la pacienți cu proteze valvulare, catalogați cel puțin cu EI "posibilă" pe baza

Scanned with OKEN Scanner

criteriilor clinice, sau la cei cu EI complicată prin abces perivalvular; echografia transtoracică este examenul de primo-intenție pentru restul pacienților.

d. Electrocardiograma este utilă în diagnosticul tulburărilor de conducere, revelatoare ale unor abcese septale, iar cateterismul cardiac şi angiografia permit evidențierea unor patologii asociate EI.

Complicații

Jumătate din pacienții cu EI prezintă cel puțin o complicație în decursul bolii:

- Extensia perianulară şi formarea de abcese;
- Insuficiența cardiacă este principala cauză de deces a pacienților cu EI şi este datorată, de regulă, distrucției valvulare. Mai rar, complicațiile cardiace constau în: ruptura cardiacă şi tamponadă, fistule, pseudoanevrisme, anevrismul sinusului Valsalva, pericardită, miocardită.
- În cazul EPV cea mai frecventă complicație este fistula periprotetică şi dehiscența protezei.
- Manifestările embolice survin cel mai frecvent în cursul primelor 2 săptămâni de evoluție a EI şi pot cauza:
  - Infarct miocardic
  - Complicații neurologice (AVC, sau atacuri ischemice tranzitorii)
  - Alte embolii sistemice (EI la nivelul cavităților stângi): splină, rinichi, tegumente, artere iliace şi mezenterice; anevrismele micotice pot fi localizate la orice arteră (aortă, cerebrale, viscerale şi ale extremităților).
  - Manifestări pulmonare (EI la nivelul cavităților drepte): abces pulmonar, tromboza arterei pulmonare, pneumonie, insuficiență ventriculară

Scanned with OKEN Scanner

dreaptă.

- Insuficiența renală acută indică un prognostic negativ (glomerulonefrita)
- Alte complicații neurologice: meningita, abcesul cerebral, hemoragii cerebrale prin ruptură de anevrism, encefalopatia toxică, convulsiile.

Persistența febrei mai mult de 7 zile cu tratament adecvat indică dezvoltarea unor complicații (69,111).

Tratament

A. EI cu Stafilococ pe valve native

EI pe valva tricuspidă la utilizatorii de droguri i.v. (IDU)

MSSA:

OXACILINĂ 12g/zi iv, la 4h **2 săptămîni+ AMINOGLICOZID** (gentamicină 240 mg/zi la 8 h x **3-5 zile**) în absența insuficienței renale, infecției metastatice extrapulmonare, afectării valvei aortice, valvei mitrale, meningitei.

Glicopeptidele sunt mai puțin active datorită:

- activității bactericide mai reduse
- penetrării scăzute în vegetații
- creşterea clearence-ului antibioticului la IDU (57).

β -lactaminele parenteral +/- aminoglicozide – cură scurtă sunt adcvate pentru tratamentul IE cu MSSA necomplicată, pe VT.
Dacă se utilizează glicopeptidele este necesară o durată mai lungă a terapiei.

Scanned with OKEN Scanner

EI pe cord stâng la non IDU

OXACILINĂ 12g/zi iv- 4 spt la cei cu infecții necomplicate

- 6 spt la cei cu EI complicată cu abces perivalvular sau cu focare septice metastatice

PLUS

AMINOGLICOZID 3-5 zile.

La cei alergici la β-lactamine:

- **CEFAZOLIN** (dacă reacția la peniciline a fost non-anafilactoidă ci un simplu rash)
- **VANCOMICINĂ** 2g/zi iv, la 12h (dacă reacția a fost anafilactoidă)

Nu se recomandă clindamicină datorită ratei crescute a recăderilor.

În cazul endocarditelor cu MSSA vancomicina este mai puțin activă decât antibioticele beta-lactam, astfel încât, dacă terapia empirică a inclus glicopeptidul care viza un posibil MRSA aceasta va fi remaniată cu un antibiotic beta-lactam dacă se izolează o tulpină MSSA (53).

Dintre glicopeptide se preferă vancomicina teicoplaninei pentru tratamentul bacteriemiei cu *S. aureus*, inclusiv a MRSA (167).

MRSA

Asocierile care determină o evoluție favorabilă sunt:

- VANCOMICINA +RIFAMPICINA
- VANCOMICINA+ACIDUL FUSIDIC

Asocierea dintre aminoglicozide şi glicopeptide ar trebui evitată datorită riscului toxicității renale, dar nici nu există date care să vină în sprijinul eficienței acestei combinații în terapia EBI/bacterieimiei cu MRSA (140).

Linezolidul, quinupristin/dalfopristin şi daptomicina sunt agenții antibacterieni care sunt preferați în cazul infecției

Scanned with OKEN Scanner

sistemice cu GISA (*S. aureus* cu sensibilitate intermediară la glicopeptide) sau GRSA (*S.aureus* rezistent la glicopeptide)(55).

Au fost descrise cazuri de rezistență la quinupristin/dalfopristin în țări ca Franța unde s-a utilizat mult pristinamicina, rezistență la daptomicină şi, mai rar, la linezolid (132, 97, 68).

În caz de intoleranță la vancomicină se poate administra asocierea:

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL/MINOCICLINĂ + RIFAMPICINĂ (900mg/zi, la 8h).

B. EI pe proteză valvulară

Stafilococ coagulazo-negativ (SCN)

VANCOMICINA (>6spt)+ **RIFAMPICINĂ** (>6spt)+ **AMINOGLICOZID** (2 spt)/**FLUOROQUINOLONĂ**

Dacă debutul a fost precoce (<12 luni postoperator) sau dacă este implicată valva aortică, sunt frecvente complicațiile de tip abces perivalvular sau miocardic şi disfuncția valvulară ceea ce impune intervenția chirurgicală (112,19).

SCN meti-S

OXACILINĂ (12g/zi iv) 6spt + **RIFAMPICINĂ** (900mg/zi) 6spt + **AMINOGLICOZID** 2spt.

Dacă alergie: **CEFAZOLIN + VANCOMICINA + AMINOGLICOZID**

S. aureus pe proteză valvulară (PV)

Acest tip de EI se caracterizează printr-o rată mare a mortalității.

MSSA

OXACILINĂ (>6spt) + **RIFAMPICINĂ** (>6spt) +

Scanned with OKEN Scanner

AMINOGLICOZID 2spt/FQ
MRSA
VANCOMICINA (>6spt)+ **RIFAMPICINĂ** (>6spt)+ **AMINOGLICOZID** (2 spt)/ **FLUOROQUINOLONĂ**

C. EI cu hemoculturi negative

Administrarea prealabilă de antibiotice scade rata izolării bacteriei cu 35-40% (180-183).

a. EI pe VN

- Dacă EI pe VN a avut debut acut – tratamentul trebuie să acopere *S. aureus:*

VANCOMICINA (4-6 spt) + GENTAMICINA (4-6 spt) + CIPROFLOXACINĂ (4-6 spt)

- Dacă modul de prezentare este subacut - tratamentul trebuie să acopere *S. aureus, Streptococcus viridans*, enterococii, grupul HACEK:

AMPICILINĂ-SULBACTAM (4-6 spt) + AMINOGLICOZID (4-6 spt) (173).

b. EI pe PV

Dacă debut precoce (<1 an)
VANCOMICINA (6 spt) + CEFEPIM (6g/24h, 6 spt)+ AMINOGLICOZID (2 spt) + RIFAMPICINĂ (6 spt)

Dacă debut tardiv (>1 an)
VANCOMICINA (6 spt) + GENTAMICINA (2 spt) + CIPROFLOXACINĂ (6 spt) + RIFAMPICINĂ(6 spt) (7).

Profilaxie

Profilaxia endocarditei este justificată în cazul următoarelor proceduri invazive:

1. Intervențiile dentare cu probabilitate mare de inducere a

Scanned with OKEN Scanner

sângerărilor;

2. Proceduri gastro-intestinale

- ERCP
- Dilatații esofagiene
- Scleroterapia pentru varice esofagiene
- Intervenții chirurgicale pe vezicula biliară
- Intervenții ce implică mucoasa intestinală

3. Proceduri genito-urinare

- Cistoscopie;
- Chirurgia prostatei
- Histerectomia pe cale vaginală
- Cezariana

4. Proceduri la nivelul tractului respirator

- Amigdalectomii, adenoidectomii;
- Intervenții chirurgicale sau biopsii care implică mucoasa respiratorie;
- Intubarea nazală
- Piercing cosmetic la nivelul limbii/mucoasei orale (62).

Incidența EI cauzată de flora orofaringiană după intervenții dentare este aproximativ 26%, dacă se consideră o limită a perioadei de incubație de 8 săptămâni, şi, de 13%, dacă limita este de 4 săptămâni.

Igiena dentară deficitară, periodontita şi abcesele periapicale cresc riscul EI atât în cursul traumelor cotidiene cât şi după proceduri stomatologice.

Pacienții cu defecte cardio-vasculare care predispun la EI trebuie informați asupra necesității menținerii unui nivel crescut de igienă orală precum şi asupra necesității chemoprofilaxiei.

Recomandările AHA –2006 (American Heart Association) includ în schema de antibioprofilaxie a EI în cazul **intervențiilor dentare**:

Amoxicilina p.o.

Scanned with OKEN Scanner

- >10 ani - 3g;
- <5 ani – 750 mg
- 5-10 ani – 1,5g cu o oră înaintea procedurii stomatologice

Amoxicilina i.v.

- >10 ani - 1g;
- <5 ani – 250 mg
- 5-10 ani – 500 mg imediat înaintea procedurii stomatologice

Pentru cei alergici la penicilină

Clindamicină p.o.

- >10 ani - 600 mg;
- <5 ani – 150 mg
- 5-10 ani – 300 mg cu o oră înaintea procedurii stomatologice.

Clindamicină i.v.

- >10 ani - 300 mg;
- <5 ani – 75 mg
- 5-10 ani – 150 mg

Azitromicină p.o.

- >10 ani - 500 mg;
- <5 ani –200 mg
- 5-10 ani – 300 mg (Gould).

Schema profilactică în cazul procedurilor genito-urinare, gastro-intestinale, respiratorii şi obstetricalela pacienţii cu risc pentru EI:

Amoxicilina i.v.:>10 ani - 1g; <5 ani – 250 mg; 5-10 ani – 500 mg imediat înaintea procedurii /inducerii anesteziei +

Gentamicină 1,5 mg/kg imediat înaintea procedurii /inducerii anesteziei

Scanned with OKEN Scanner

Dacă alergie la peniciline:

Teicoplanin 400 mg; <14 ani – 6 mg/kg imediat înaintea procedurii /inducerii anesteziei

+

Gentamicină 1,5 mg/kg imediat înaintea procedurii /inducerii anesteziei

Schema profilactică în cazul intubației nazale la inducerea anesteziei sau imediat înaintea procedurii.

Dacă alergie la peniciline

Clindamicină p.o. 600 mg

- 10-16 ani - 300 mg;
- <5 ani – 75 mg
- 5-10 ani – 150 mg.

Scanned with OKEN Scanner

X. INFECȚIILE DE CATETER

Egidia Miftode, Daniela Leca

Bacteriemiile cauzate de prezența cateterului determină o morbiditate și o mortalitate importante, precum și costuri medicale crescute derivate din diagnosticul, tratamentul și mai ales, durata crescută a spitalizării.

Factorii de risc pentru infecția asociată cateterelor variază în funcție de tipul de cateter, dimensiunea spitalului, compartimentului sau serviciului, locul inserției cateterului și de durata menținerii acestuia (95, 99).

Definiția infecțiilor de cateter și metode de diagnostic

Bacteriemia/fungemia la un pacient cu cateter intravascular:

- Cel puțin o HC pozitivă obținută dintr-o venă periferică
- Manifestări clinice de infecție (febră, frisoane, și/sau hipotensiune);
- Absența unei alte surse aparente de infecție cu excepția cateterului

Unul din următoarele criterii trebuie să fie prezent:

1. Culturi cateter

- Cultura semicantitativă a cateterului pozitivă >15 CFU /segment cateter sau
- O cultură pozitivă cantitativă a cateterului $>10^3$ CFU /mmc, același microorganism fiind izolat din sângele periferic și din segmentul de cateter (specie și antibiogramă).

2. ***Hemocultura*** – simultană din sângele recoltat pe CVC și

Scanned with OKEN Scanner

dintr-o venă periferică.

- Hemoculturi cantitative: >/=10:1 ratio CVC față de sângele periferic; sau
- Culturi pozitive: CVC vs sânge periferic la diferite perioade de > 2 ore.

Infecție confirmată

- același microorganism să fie izolat din sângele periferic(hemocultură) și din capătul cateterului (specie și antibiogramă) - recoltate la interval > 2 ore;
- Hemoculturi cantitative: numărul de CFU (unități formatoare de colonii) de la nivelul CVC să fie >/= 10 ori decît CFU din hemocultura simultană a sângelui periferic.

Infecție probabilă

- Infecție la nivelul locului de ieșiere al CVC și hemoculturi pozitive
- Hemoculturi pozitive și scăderea unei febre refractare în intervalul de 48 ore de la îndepărtarea cateterului,
- Colonizarea capătului cateterului relevată prin culturi cantitative în exces față de limita stipulată pentru metodă (> 15 CFU).

Infecție posibilă

- Hemoculturi pozitive cu un patogen tipic pentru infecțiile de cateter (dacă s-a izolat un SCN sunt necesare 2 HC pozitive consecutive).
- Hemoculturi pozitive în absența oricărui alt focar la pacienți cu CVC (149, 103).

Scanned with OKEN Scanner

Scurtarea timpului de identificare a patogenului

Identificarea bacteriei în produsele patologice şi testarea sensibilităţii la antibiotice poate dura 3 zile, perioadă în care starea pacientului se poate deteriora substanţial. În aceste condiţii se acordă o atenţie specială dezvoltării de noi tehnici de laborator care să permită accelerarea acestui proces.

PCR este cea mai sensibilă şi rapidă tehnică de detectare a patogenilor în prelevatele clinice (179). Sensibilitatea metodei este dependentă de genele ţintă, de secvenţele primerilor, de procedura de extracţie a ADN-ului, de metodele de detecţie a produşilor PCR, precum şi de calitatea şi concentraţia ADN disponibil în diferite produse biologice.

Semnificaţia unui rezultat PCR pozitiv trebuie atent interpretată deoarece ADN-ul bacterian poate persista şi după rezolvarea infecţiei. Persistenţa ADN-ului bacterian după tratamentul cu antibiotice poate semnifica recurenţa unei infecţii bacteriene, eşec terapeutic sau doar persistenţa unor componente structurale bacteriene, ca rezultat al unui clerence incomplet, în lipsa manifestărilor de infecţie.

Real-time PCR este o metodă ce este capabilă să detecteze şi să identifice 25 din cele mai importante specii bacteriene şi fungice (implicate în infecţii sistemice) în mai puţin de 6 ore. Dar, această tehnică nu face diferenţierea între MRSA şi MSSA.

Testul de hibridizare PCR poate furniza rezultatul în 2 ore şi 20 minute şi permite evidenţierea MRSA. Sensibilitatea pentru diagnostic a testului este de 100 % cu o valoare predictivă pozitivă de 96% şi o valoare predictivă negativă de 100%. Acest test nu identifică MSSA şi stafilococii coagulazo negativ pentru care dă rezultate negative (120).

Scanned with OKEN Scanner

Conduita în infecțiile de cateter

Cateterele venoase netunelizate ***pot fi menținute***:

- - la pacienții cu afecțiune medie sau moderată,
- - la unii pacienți fără bacteriemie, sau
- - dacă microorganismul infectant este un Stafilococ coagulazo negativ (SCN), în absența suspiciunii unei complicații.

Cateterele netunelizate trebuie **înlocuite** în următoarele situații:

- - infecție severă,
- - şoc septic,
- - eritem, puroi la locul de ieşire al cateterului,
- - semne clinice de sepsis neexplicat, sau
- - hemoculturi pozitive cu *S. aureus* sau cu
- - bacili gram-negativ (*Stenothrophomonas maltophilia, Pseudomonas* spp, *Acinetobacter baumanii*) sau a celor cu
- - diferite specii de Candida.

Tratamentul cu antibiotice

Infecția cu Stafilococi coagulazo-negativ (SCN)

- menținerea CVC: terapie de blocare 10-14 zile şi antibioterapie sistemică timp de 10-14 zile.
- extragerea CVC dacă: deteriorare clinică, bacteriemie persistentă sau recădere şi antibioterapie sistemică timp de 5-7 zile.

Infecția cu *S. aureus*

Cateter tunelizat

- extragerea CVC şi tratament 21 zile dacă TEE (ecografia transesofagiană) este normală; dacă TEE pozitiv se tratează 4-6 săptămâni.
- menținere dacă TEE normală, antibioterapie de blocare 10-14 zile, şi se extrage dacă se constată lipsa de

Scanned with OKEN Scanner

răspuns la tratamentul cu antibiotice.

Terapia de primo - intenție trebuie să includă vancomicina, eventual în asociere cu rifampicina, dat fiind suspiciunea de infecție cu SCN.

În interiorul biofilmelor bacteriile formează microcolonii compacte care se dovedesc a fi rezistente sau chiar tolerante la diferite antibiotice, în pofida decelării, prin metode convenționale, a unei sensibilități in vitro.

Vancomicina şi teicoplanina în concentrații sub-CMI cresc aderența la polistiren şi silicon (100).

Un cateter inserat recent **(<1 săptămînă)** este cel mai frecvent colonizat de **microorganisme de pe piele**, în timp ce la cateterele menținute pe loc **>1 săptămînă** mecanismul dominant al contaminării este cel **intraluminal.**

Numeroase studii au relevat influența biofilmelor asupra activității antibacteriene. Astfel, stafilococii coagulazo-negativ sensibili la vancomicină atunci cînd sunt testați in vitro, în stare dispersată, devin rezistenți sau toleranți atunci când sunt înglobați într-un biofilm (84).

Deşi atât vancomicina, cât şi rifampicina şi fluoroquinolonele penetrează în biofilm realizînd concentrații adecvate, bacteriile au fost viabile şi după 72 ore.

Glicocalix-ul din biofilm este răspunzător de diminuarea activității glicopeptidelor şi pefloxacinei, alte antibiotice, cum ar fi rifampicina, ciprofloxacina şi quinupristin/dalfopristin, etc nefiind influențate decât într-o foarte mică măsură

Claritromicina, deşi ineficientă pe majoritatea tulpinilor de SCN rezistente la oxacilină, poate influența producerea de biofilm, astfel încât alte antibiotice pot ajunge mai uşor până la bacteriile de pe suprafața cateterului (181, 17).

Un motiv al eşecului tratamentului, cu compromiterea

Scanned with OKEN Scanner

consecutivă a cateterului, este inabilitatea majorității antibioticelor, la concentrații terapeutice, de a distruge microorganismele din biofilm.

Înainte de implantarea unui alt cateter pe termen lung sunt necesare 2 HC negative pentru confirmarea eradicării patogenului (49).

Măsuri terapeutice adjuvante

1. Terapia antibiotică "*de blocare*" timp de 14 zile (cu schimbare zilnică). Linezolidul (2 mg/l) determină o eradicare mai rapidă a SCN decât vancomicina 10 mg/l, iar combinațiile minociclină+vancomicină, minociclină+rifampicină, rifampicină +vancomicină sunt mai eficiente in vitro pe SCN formatoare de biofilm decât monoterapia.
2. Instilarea de taurolidină (derivat din amino-acidul biogenic taurina) – cu activitate bactericidă şi fungicidă extinsă; aceasta nu determină selectarea de tulpini rezistente la antibiotice (146).
3. Instilarea de urokinază care ar avea efect asupra microtrombilor şi asupra integrității biofilmului

Tabel 1. Terapia infecțiilor de cateter determinate de stafilococi

Microorganism	Terapie de primo-intenție	Terapie alternativă
S.aureus/ epidermidis • meti-sensibil • meti-rezistent • vanco-rezistent	-Oxacilină 8g/zi -Vancomicină 2g/zi -Linezolid 1,2g/zi (10mg/kg/zi) Quinupristin/Dalfopristin 7,5mg/kg la 8h.	Cefazolin, cefuroxin Linezolid/Q-D Vancomicină Fosfomicină

Scanned with OKEN Scanner

Pentru bacteriemia necomplicată se recomandă o durată a terapiei cu glicopeptide sau linezolid de 14 zile. Se impune prelungirea duratei terapiei la cei cu EI sau cu risc de a dezvolta o complicație de tipul EI, osteomielită etc. Infecțiile de cateter complicate cu endocardită sau tromboză septică necesită o perioadă de tratament de 4-6 săptămîni şi 6-8 săptămîni pentru osteomielită (136, 128).

Scanned with OKEN Scanner

XI. MENINGITA STAFILOCOCICĂ

Egidia Miftode

Meningita acută reprezintă inflamația spațiului subarahnoidian şi se caracterizează prin manifestări clinice survenite brusc: febră, vărsături, cefalee.

Rata mortalității, de aproximativ 30%, s-a modificat puțin în ultimii 25 de ani. Afecțiunea reprezintă o urgență medicală ce impune stabilirea rapidă a diagnosticului, determinarea precoce a agentului etiologic, inițierea imediată a terapiei antimicrobiene, celei a şocului, a coagulării intravasculare diseminate şi a acidozei.

Staphylococcus aureus - nu este o cauză frecventă a meningitei la adult, fiind implicat în mai puțin de 1% din totalitatea meningitelor bacteriene.

Approximativ 50% din meningita stafilococică a adultului survine în prezența unor afecțiuni subjacente cum ar fi: diabetul zaharat, insuficiența renală, cancer sau alte condiții ce induc imunodepresie.

Meningita stafilococică este, de regulă, o meningită secundară, majoritatea cazurilor survenind în urma inoculării de la un alt proces infecțios:

- variate abcese (abdominale, cerebrale, epidurale, orale),
- celulită, sinuzită, osteomielită,
- endocardita (este punct de plecare în 20% din cazuri)
- ulcere de decubit,
- dispozitive protetice intravasculare infectate.

Un număr mare de cazuri se constată la pacienți cu diverse patologii ale SNC: traumatisme, craniotomii, shunt-uri ale LCR.

Scanned with OKEN Scanner

Atât la copii cât şi la adulţi meningita stafilococică se caracterizează prin frecvenţa manifestărilor neuropsihice, uneori în absenţa altor simptome. Prezenţa semnelor de focalizare neurologică trebuie să alerteze clinicianul asupra posibilităţii unui abces cerebral sau a prezenţei unui embol.

Tratament

- doze mari de cefotaximă/ceftazidimă cu/fără o fluoroquinolonă sau rifampicină.
- Vancomicina (este rezervată pacienţilor care sunt alergici la penicilină sau la care s-a izolat/se suspectează o tulpină de stafilococ meticilino-rezistentă) asociată cu rifampicina.

MENINGITA PE SHUNT ŞI ALTE INFECŢII PE IMPLANTE SNC

Infecţiile pe shunt LCR şi cele pe ventriculostomii reprezintă o importantă cauză de morbiditate şi mortalitate în serviciile de neurochirurgie, necesitînd o abordare foarte meticuloasă în ceea ce priveşte prevenţia, diagnosticul şi conduita curativă.

Implantele la nivelul SNC au o serie de indicaţii, cele mai frecvente fiind: shunt-area LCR în caz de hidrocefalie, monitorizarea presiunii LCR, instilarea intraventriculară a unor agenţi chemoterapici, etc.

Procentul de infecţii pe shunt variază, în diferite studii retrospective, între 0,17% şi 39%, iar în cazul ventriculostomiilor incidenţa este de 0-27%.

Sistemul shunt standard constă dintr-un cateter în sistemul ventricular, un rezervor, o valvă de reglare a presiunii, care permite scurgerea unidirecţională şi un cateter distal inserat fie în peritoneu (shunt ventriculoperitoneal), fie în atriu sau o venă centrală (shunt ventriculoatrial sau ventriculovenos), fie în pleură (shunt ventriculopleural). Un alt

Scanned with OKEN Scanner

tip de shunt este cel care colectează LCR de la nivelul spațiului subarahnoidian lombar şi îl direcționează în cavitatea peritoneală.

Cateterele intraventriculare (CIV) reprezintă modalități de diagnostic şi tratament neurochirurgical, pentru monitorizarea continuă a presiunii intracraniene (leziuni cerebrale traumatice, procese expansive intracraniene, hemoragii intracraniene, sau în alte situații soldate cu obstrucție ventriculară sau hidrocefalie) şi drenajul extern al LCR.

Complicațiile infecțioase ale cateterelor intraventriculare sunt meningitele şi ventriculitele (la 0 - 4% din pacienți).

Infecțiile pe shunt sunt asociate cu numeroşi factori care includ:

- vârsta şi greutatea pacientului,
- experiența neurochirurgului,
- durata intervenției,
- tipul de shunt,
- utilizarea antibioticelor în profilaxie şi durata acesteia.

Meningitele şi ventriculitele asociate cateterelor intraventriculare sunt, de regulă, determinate de bacterii gram-pozitiv, dar, studii recente, raportează o rată crescută a infecțiilor cu microorganisme gram-negativ, infecții grevate de o rată crescută a mortalității (22%).

Etiologie

O mare varietate de microorganisme pot infecta LCR în prezența shunt-ului, dar, majoritatea acestor infecții sunt cauzate de stafilococi coagulazo-negativ (40-45%), *S. aureus* (25%), bacili gram-negativ (5-10%) (*E. coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas*), diferiți streptococi (6-7%).
Totuşi, numeroase alte microorganisme au fost izolate din

Scanned with OKEN Scanner

infecțiile pe shunt LCR: *Propionibacterium, Corynebacterium (1%), Bacillus, Clostridium, Listeria, Haemophilus, Neisseria, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum* şi alte mycobacterii.

Mai rar au fost raportate cazuri determinate de *Candida spp, Cryptococcus neoformans şi Coccidioides immitis*, aceştia fiind fungi capabili să producă biofilme pe suprafața cateterelor.

Observația faptului că 70 % din cazuri au devenit manifeste în primele 2 luni după intervenția chirurgicală şi a faptului că sunt cauzate de microflora tegumentară a dus la concluzia că majoritatea infecțiilor sunt datorate penetrării prin plagă în perioada perioperatorie .

Prezența biofilmului extracelular are un rol foarte important în patogenia infecției asociate shunt-ului, şi, în consecință, asigurarea succesului terapeutic impune îndepărtarea shunt-ului inițial şi înlocuirea acestuia cu unul nou. Aderarea inițială a bacteriilor la suprafața cateterului poate fi mult redusă, iar colonizarea ulterioară poate fi prevenită prin impregnarea cu rifampicină a cateterului.

Manifestări clinice

Există numeroase modalități de manifestare a infecției pe shunt LCR, acestea fiind în funcție de tipul de shunt, de fiziopatologia infecției şi de microorganismul infectant.

Cele mai importante manifestări clinice ale infecției în prezența shunt-ului LCR sunt:

1. Semne şi simptome sistemice
   Febra este un semn inconstant (14 şi 100%), iar în absența acesteia, manifestări ca anorexia, apatia, fatigabilitatea sugerează o afecțiune sistemică.
2. Manifestări locale ale infecției:

Scanned with OKEN Scanner

- Durerile pot fi localizate fie la capătul distal (peritoneu), fie la nivelul plăgii operatorii (în 40% din cazuri).
- Secreție purulentă la nivelul plăgii sau semne de inflamație de-a lungul traiectului subcutanat al shunt-ului (eritem, tumefacție, căldură locală) (celulita şi dehiscența plăgii).

3. Dovezi ale disfuncției shunt-ului: semne şi simptome asociate hipertensiunii intracraniene (cefalee, vărsături, tulburări de conştient).
4. Infecția localizată la capătul proximal al shunt-ului se manifestă prin ventriculită, eventual, meningită, abcese. Semnele meningiene sunt de regulă absente, pacienții prezentînd simptome nespecifice cum ar fi apatia şi astenia marcată.
5. Infecțiile distale ale shunt-urilor LCR se manifestă în funcție de locul de drenaj.

În cazul shunt-urilor VP (mai rar în cazul celor ventriculopleurale)- infecțiile se manifestă cel mai frecvent în primele 6 luni după operație, cu dezvoltarea unei inflamații mezoteliale. Inflamația locală şi aderențele determină afectarea drenajului LCR producînd creşterea progresivă a presiunii intracraniene. Peritoneul contribuie la închistarea lichidului, dînd naştere la aşa zisele "shunt-oame".

Pacienții prezintă inițial simptome abdominale de intensitate moderată, dar, în situația în care există pierderi ale LCR la nivelul chisturilor peritoneale, sau acestea sunt incomplet constituite, pacienții dezvoltă peritonită (<10% din pacienți).

Obstrucția shunt-ului distal conduce la recurența simptomelor hidrocefaliei.

În cazul cateterelor atriale bacteriemia este constantă, iar alte manifestări întîlnite în aceste circumstanțe sunt:

- "nefrita de shunt",

Scanned with OKEN Scanner

- obstrucţiile vaculare,
- endocardita,
- anevrismele micotice,
- fenomenele embolice.

Prezenţa complexelor imune se poate manifesta prin artralgii migratorii, tumefieri ale articulaţiilor, rash, hematurie şi hipertensiune.

Infecţia la pacienţii cu *ventriculostomie* se poate manifesta ca o infecţie la nivelul plăgii, sau ca infecţie la capătul proximal al cateterului cu ventriculită, meningită, sau abcese.

Definiţia ventriculitei nosocomiale constă în: prezenţa unei culturi pozitive a LCR colectat la 2 zile ulterior momentului inserării CIV. În plus, dacă se izolează un comensal al tegumentelor (*Staphylococcus, Bacillus, Corynebacterium, Micrococcus,* sau *Propionibacterium*), se impune prezenţa a cel puţin unuia din următoarele criterii: scăderea glicorahiei (<25 mg/dl), creşterea proteinorahiei (>50 mg/dl), pleocitoză cu neutrofilie (>10 celule/mm^3).

Diagnostic paraclinic

Principala metodă de diagnostic este reprezentată de cultura LCR obţinută prin puncţionarea rezervorului ventricular al shunt-ului, procedură sigură, cu o rată foarte mică a complicaţiilor (<1%); repuncţionarea este urmată de o rată a infecţiilor de 12%.

Examenul LCR decelează, de regulă, o pleocitoză moderată, dar, absenţa acesteia nu exclude infecţia.
Puncţia lombară sau ventriculară este mai puţin sensibilă pentru detectarea unui shunt infectat (7-26%).

Pentru diagnosticul infecţiei pe shunt ventriculoatrial metoda cea mai sensibilă aste **hemocultura**.

Determinarea titrului anticorpilor anti *S. epidermidis*

Scanned with OKEN Scanner

este un test foarte util pentru aprecierea existenței colonizării shunt-ului VA, care, dacă este efectuat precoce, permite prevenirea instalării nefritei cu complexe imune .

În cazul existenței doar a unei infecții distale se impune, pentru diagnostic, cultura aspiratului distal obținut în cursul manevrei de externalizare a shunt-ului.

Alte metode utilizate pentru diagnosticul infecției pe shunt sunt: hemoleucograma, CT cerebral/ abdominal, echografia abdominală, detectarea fracțiilor C3 şi C4 ale complementului (cu un nivel scăzut ca urmare a activării sistemului complement în cursul bacteriemiei cronice), detectarea în ser a proteinei C-reactive, etc.

CT abdominal poate evidenția o disfuncție a shunt-ului şi existența unui chist la capătul distal al cateterului peritoneal.

Tratament

Conduita în cazul infecțiilor pe shunt LCR presupune fie extragerea shunt-ului urmată sau nu de inserarea unui dren ventricular extern, fie externalizarea shunt-ului şi tratament antibiotic.

Dacă se evidențiază semne de infecție doar la capătul distal (celulită, peritonită) şi dacă LCR este normal, specialiştii neurochirurgi recomandă externalizarea capătului distal al cateterului sau chiar extragerea shunt-ului (deoarece cultura LCR ar putea fi pozitivă).

Alte materiale implantate de tipul electrozilor sau a dispozitivelor de monitorizare a presiunii intracraniene pot fi complet suprimate, fără sechele.

Tratamentul ventriculitei/meningitei pe shunt constă din următoarele asocieri de antibiotice:

- La copil: *vancomicină* (40 mg/kg/zi) + *cefotaximă* (200 mg/kg/zi iv)/*ceftriaxonă* (100 mg/kgc/zi)/*ceftazidimă;*

Scanned with OKEN Scanner

- La adult: *vancomicină* (2g/zi iv) + *rifampicină* (600 mg/zi), iar ca alternativă, *meropenem* (activ şi pe stafilococii oxacilino-sensibili şi pe bacilii gram-negativ).

Profilaxie

O metodă recentă de profilaxie a infecţiilor pe shunt constă în utilizarea unor catetere impregnate cu antibiotice, rifampicina şi clindamicina dovedindu-şi eficienţa protectivă.
O altă metodă care s-a dovedit utilă în prevenirea infecţiilor pe shunt la copii constă în administrarea intravenoasă de imunoglobuline, rata infecţiilor fiind 0% în grupul tratat faţă 6,6% în grupul martor.

Profilaxia cu antibiotice în cazul inserării unui CIV reduce rata infecţiei la pacienţii neurochirurgicali de la 27% la 9%. Dat fiind posibilitatea implicării în etiologie şi a germenilor gram-negativ, se ridică problema includerii în profilaxie a unor antibiotice care să acopere atît spectrul microorganismelor Gram-pozitiv cît şi pe acela al celor Gram-negativ (106).

Scanned with OKEN Scanner

XII. ABCESUL EPIDURAL (EPIDURITA)

Egidia Miftode

Abcesul epidural (epidurita) reprezintă supurația țesutului situat între dura mater și canalul vertebral, având punct de plecare un alt focar infecțios. Deși se localizează mai frecvent în regiunea dorsală și lombară, acest abces se poate constitui la orice nivel al canalului rahidian.

Manifestările clinice ale abcesului epidural

Unele simptome cum ar fi febra sau rahialgiile pot interfera cu manifestările datorate intervenției chirurgicale anterioare sau cu anumite afecțiuni subjacente.

Manifestările clinice ale abcesului epidural au o evoluție progresivă, în patru stadii:

Stadiul I se caracterizează prin rahialgii, de regulă la nivelul locului la care a apărut abcesului epidural, asociate cu tumefacție locală și febră;

Stadiul II survine după 2-3 zile și constă în instalarea durerilor radiculare, febră;

Stadiul III poate fi definit ca perioada instalată la 3-4 zile după stadiul II și se caracterizează prin deficit senzorial și motor și disfuncție vezicală și a colonului.

Stadiul IV - progresia către cel de-al IV-lea stadiu poate fi uneori foarte rapidă – stadiu caracterizat prin paralizii ale membrelor inferioare/tetraplegie, dureri abdominale, constipație, meteorism.

Diagnostic pozitiv

- Abcesul epidural este diagnosticul care trebuie evocat la orice pacient cu dureri lombare și simptome

Scanned with OKEN Scanner

radiculare, mai ales dacă sursa de infecție este evidentă.

- Cefaleea este un simptom frecvent, iar redoarea cefei şi durerile la percuția locală sunt manifestări constante.
- În cazurile acute se evidențiază leucocitoză şi creşterea VSH.
- Evaluarea LCR relevă modificări tipice prezenței unui focar parameningeal: creşterea leucocitelor şi a nivelului proteinelor şi nivel normal al glicorahiei.
- Pentru a preveni introducerea de puroi în spațiul subarahnoidian se recomandă ca acul să avanseze foarte încet, cu aspirarea continuă. Pentru prelevarea de LCR puncția se va face fie deasupra, fie dedesubtul zonei afectate de abcesul epidural.
- Infecția spațiului epidural se poate însoți de afectarea vertebrelor, a discurilor intervertebrale, a țesuturilor moi paraspinale, meninge şi măduva spinării.
- Radiografia de coloană poate evidenția prezența osteomielitei sau poate fi normală.
- Diagnosticul clinic trebuie confirmat prin intermediul mielografiei, tomografiei computerizate şi prin rezonanța magnetică nucleară.
- Metodele imagistice joacă un rol important în evaluarea globală a acestor leziuni, iar tehnica ideală ar trebui să ofere informații care să ajute la caracterizarea şi delimitarea procesului infecțios, să ghideze biopsia şi/sau procedurile de drenaj, să orienteze terapia (medicamentoasă sau chirurgicală) şi să permită evaluarea eficienței terapiei.
- MRI cu gadolinium este tehnica imagistică optimă.
- Modificările relevate de rezonanța magnetică se caracterizează, în general, prin afectarea mai multor structuri vecine.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluție și prognostic

Prognosticul depinde de vârstă, gradul compresiunii și durata simptomelor neurologice anterior instituirii tratamentului.

Din nefericire, rata mortalității este mare, variind între 13-31% în cele mai recente studii, iar majoritatea celor care supraviețuiesc rămân cu sechele neurologice.

Tratament

Tratamentul se bazează pe asocierea antibioterapiei cu intervenția chirurgicală. Implicarea unei porțiuni mari a coloanei vertebrale face oportun doar tratamentul medicamentos, în absența unei laminectomii extensive.

Terapia de primo-intenție trebuie să includă antibiotice antistafilococice, dar nu se neglijează microorgnismele gram-negativ, iar în anumite situații sugestive, și anaerobii.

Se recomandă ca durata terapiei cu antibiotice să fie aproximativ o lună și chiar mai mult (pînă la 3 luni) în caz de afectare osoasă.

O altă asociere recomandată este cea dintre o fluoroquinolonă și o betalactamină beta-lactamazo-rezistentă cu o bună penetrare ososasă .

Pînă la obținere rezultatelor microbiologice, dacă există o prevalență mare a MRSA, se recomandă utilizarea vancomicinei, a linezolidului sau a clindamicinei.

Pentru sitații de rezistență scăzută la oxacilină se recomandă:

- Oxacilină 2 g la 4 h i.v. sau cefazolin 2 g i.v. la 8 h + un aminoglicozid;
- O altă posibilitate terapeutică ar fi:

Ciprofloxacină 750 mg la 12 h p.o. (400 mg i.v.) + rifampicină 600 mg p.o.

- În caz de osteomielită sau spondilodiscită se preferă antibioticele cu o bună penetrabilitate ososasă: lincomicină/clindamicină, acid fusidic, fosfomicină (95, 106, 138).

Scanned with OKEN Scanner

XIII. INFECȚII OSTEO-ARTICULARE

Egidia Miftode

Organismele Gram-pozitiv, în special stafilococii şi streptococii sunt responsabile de majoritatea infecțiilor osteo-articulare. Afectarea osoasă, localizare cu o vascularizație relativ săracă, poate fi dificil de tratat, necesitînd adesea o durată prelungită a antibioterapiei asociată uneori cu drenajul chirurgical sau cu excizia.

Artrita septică este o condiție clinică de etiologie variată ce poate fi urmată de distrucție articulară permanentă în 1/3 din cazuri şi care este grevată de o mortalitate de 11% (174).

Selectarea optimă a antibioticului de primo-intenție se bazează pe cunoaşterea agentului cel mai probabil implicat şi a paternului local de rezistență, pe cunoaşterea factorilor farmacokinetici (penetrarea osoasă), pe existența materialului protetic şi pe toleranța individuală.

Pentru infecțiile osoase sau articulare confirmate / presupuse a fi determinate de MRSA sau de CA-MRSA PVL pozitive se recomandă:

De primo-intenție: teicoplanin (400–800 mg intravenos la fiecare 24 ore) (după încărcare) sau vancomicină (1g intravenos la fiecare 12 ore) PLUS unul din următoarele: rifampicină (300 mg po de 2 ori/zi) sau acid fusidic (500 mg po de 3 ori/zi) sau clindamicină 600mg/8h iv.

Alternativă: Linezolid (600 mg intravenos po la fiecare 12 ore).

Ca o alternativă la glicopeptide: doze mari de cotrimoxazol.

Scanned with OKEN Scanner

Concentrațiile serice de vancomicină/teicoplanin și gentamicină trebuie monitorizate și ajustate dozele de antibiotice pentru a obține nivele serice de teicoplanin anterior dozei următoare de 10–20 mg/L și pentru vancomicină de 10–15 mg/L.

Durata terapiei este de: 2 săptămâni iv, sau până la ameliorarea simptomelor și semnelor și încă 4 săptămâni po. Un rol important în decizia de întrerupere a terapiei o are evoluția clinică și cea a reactanților de fază acută. O metodă adjuvantă este îndepărtarea puroiului (74, 147)

INFECȚII PE IMPLANTE ORTOPEDICE

Incidența infecțiilor pe proteze articulare nu este foarte crescută (<1% pentru articulația șoldului și 0,5% pentru articulația genunchiului), dar necesită tratament antibiotic prelungit și adesea se impune îndepărtarea implantului protetic afectat (31).

Tabel 1. Clasificarea infecțiilor pe proteză articulară

Categorie	Precoce	Întârziată	Tardivă
Durata intervenție-debut	Prima lună	2-6 luni	>6 luni
Modalitate de infectare	În cursul implantării	În cursul implantării	Hematogenă
Etiologie	*S. aureus*, *Streptococcus* spp, BGN	*S. epidermidis*	*S. aureus*, *Streptococcus* spp, S. *epidermidis*, bacili
Tratament	Retenție*	Extragere	Retenție*

** dacă durata simptomelor este < o lună, proteza este stabilă*

Scanned with OKEN Scanner

şi dacă patogenul este sensibil la antibiotice orale active pe microorganisme aderente de suprafeţe.

Manifestări clinice

Acestea depind de tipul şi localizarea infecţiei şi de virulenţa microorganismului implicat.

Principalele simptome sunt: durerile, căldura locală şi eritemul cu grade variate de intensitate.

Debutul imediat postoperator face dificilă diferenţierea de o infecţie a ţesuturilor moi de vecinătate.

Microorganismele cu virulenţă scăzută, de tipul *S. epidermidis* sau difteroizi determină uneori infecţii care sunt greu de diferenţiat de disfuncţia aseptică a protezei (prezenţa doar a durerilor).

Diagnosticul de certitudine se bazează pe prezenţa unui traiect fistulos sau pe evidenţierea unei secreţii purulente în aspiratul articular sau evidenţiată direct, în cursul intervenţiei chirurgicale deschise (8).

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Criterii nespecifice

1. Sindromul biologic de inflamaţie.
2. Modificările radiologice pot apare abia după 3-6 luni, iar uneori pot mima disfuncţia aseptică.
3. Scintigrafia cu metilen difosfonat marcat cu tehnetium – 99 are o foarte mare sensibilitate, dar este lipsit de specificitate pentru infecţie.
4. Scannerul osos poate rămîne pozitiv pînă la 6 luni postimplantare datorită unei remodelări osoase periprotetice importante, dar aspectul normal are o valoare predictivă

Scanned with OKEN Scanner

negativă foarte importantă (exclude infecția).

5. Tomografia computerizată (CT) are o valoare limitată datorită artefactelor cauzate de implantele din metal.

6. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) se poate efectua doar în cazul în care proteza este din titan sau tantal.

7. Tomografia cu emisie de pozitroni cu fludeoxiglucoză F18 se află în fază de studiu pentru diagnosticul infecției pe implante (130, 91, 150, 151).

Tehnicile de imagistică nucleară disponibile până în prezent pentru diagnosticul infecțiilor osoase (leucocite marcate cu ^{111}In sau ^{99m}Tc, anticorpi antigranulocitari marcați cu ^{99m}Tc, imunoglobuline policlonale umane marcate cu ^{99m}Tc, scanner osos cu metilen-difosfonat - ^{99m}Tc sau cu citrat-^{67}Ga) nu permit diferențierea între infecția bacteriană şi inflamația neinfecțioasă; din acest motiv a fost introdus în practică un nou radiofarmaceutic, ciprofloxacina marcată cu ^{99m}Tc (Infecton) (96). Abilitatea ciprofloxacinei marcate de a recunoaşte doar infecția (nu şi inflamația sterilă), se bazează pe captarea acesteia de către ADN giraza microorganismului patogen, permițînd, astfel, detecția bacteriilor vii în respectiva regiune. Semnificația clinică a scintigrafiei cu ciprofloxacină marcată cu ^{99m}Tc rezidă din capacitatea de a stabili un diagnostic corect, dar şi din posibilitatea determinării unei durate optime a terapiei cu antibiotice.

Criterii specifice de diagnostic

A. Prelevarea a cel puțin 3 specimene şi izolarea unui patogen din aspiratul articular reprezintă standardul de aur pentru diagnosticul infecției pe artroplastie.

B. Cultivarea lichidului obținut prin artrocenteză este urmată de rezultate pozitive în 45-100% din cazuri, iar culturile obținute intraoperator sunt pozitive în proporție de 65-94% din cazuri (158, 163).

Scanned with OKEN Scanner

C. Biopsiile sinoviale adiționale au o mare valoare de diagnostic prin efectuarea examenului histopatologic (>5 PN/câmp).

Diagnosticul de infecție pe implant ortopedic se stabilește pe baza izolării aceluiași microorganism din toate cele trei probe prelevate, în contextul unei simptomatologii sugestive (87,158).

Factorii care limitează nivelul de detecție al microorganismelor sunt: antibioterapia anterioară, cantitatea foarte mică de inoculum, aderența bacteriană, precum și o poziționare inadecvată a acului de aspirație (184).

Tratament

Managementul infecțiilor asociate protezelor articulare nu este încă bine standardizat, dar se bazează pe asocierea tratamentului cu antibiotice la tratamentul chirurgical.

Opțiunea terapeutică trebuie să aibă în vedere următoarele elemente:
- stabilitatea protezei
- agentul etiologic
- posibilitatea tratamentului oral
- existența comorbidităților (factor de limitare a intervențiilor multiple)
- posibilitățile chirurgicale.

Principiile tratamentului antimicrobian:

- antibioticul să fie bactericid pe microorganisme aderente la suprafețe (în principal *Staphylococcus*), cu creștere lentă, și producătoare de biofilme
- inițial se administrează intravenos și apoi oral.
- biodisponibilitate orală excelentă au: **clindamicina, rifampicina, quinolonele (levofloxacină), cotrimoxazol, linezolid, acidul fucidic**.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă infecția debutează în **perioada imediat postoperatorie** tratamentul trebuie inițiat imediat cu antibiotice antistafilococice (asociate unei terapii antipseudomonas în caz de stare septică):
TEICOPLANIN/VANCOMICINĂ+/-RIFAMPICINĂ + AB ANTIPSEUDOMONAS (CEFEPIME/LEVOFLOXACINĂ, PIPERACILINĂ-TAZOBACTAM)

Ulterior terapia se va remania în funcție de antibiogramă.

Dacă culturile prelevatelor intraoperatorii sau ale aspiratului articular sunt sterile (dar există suspiciunea de infecție) cazul poate fi abordat în 2 feluri:

- continuarea tratamentului şi debridare
- menținerea sub observație (81, 169).

Tabel 2. Tratamentul etiologic al infecțiilor pe proteză articulară cu îndepărtarea implantului (după Barberan)

Microorganism	Primo-intenție	Alternative
Staphylococcus MS	Oxacilină 2g/4-6h iv Cefazolin 1-2g/8h iv Cefalexin 0,5-1g/8h po	Clindamicină 600mg/8h iv Teicoplanin 600 mg/24h Levofloxacină 750/24h iv, po+Rifampicină 600 mg/24h po(RIF)
Staphylococcus MR	Teicoplanin 600 mg /24h Linezolid 600mg/12h iv,po	Levofloxacină 750/24h iv, po RIF 600 mg/24h po Clindamicină 600mg/8h iv (Daptomicină+RIF)x 6 spt (Vanco iv + RIF)

Scanned with OKEN Scanner

Streptococcus spp PS	Penicilina G 4-5mil UI/6h Ceftriaxonă 2g/24h Amoxicilină 1g/8h	Cotrimoxazol 2tb/12h po Teicoplanin 600 mg/24h, iv, im
Enterococcus spp PS	Penicilina G 4-5mil UI/6h Ampicilină2g/4-6h+ gentamicină 1mg/kg/8h-240mg/zi	Teicoplanin 600 mg/24h, iv, im + gentamicină 1mg/kg/8h-240mg/zi
Enterobacteriaceae	Ceftriaxonă 2g/24h Levofloxacină 750/24h iv, po	Aztreonam 2g/8h
Pseudomonas aeruginosa	Cefepime 2g/8h iv Piperacilină/tazobactam 4,5g/8h iv Imipenem 500mg/6-8h iv	Levofloxacină 750/24h iv

MS meticilino-sensibil; MR meticilino-rezistent; PS penicilino-sensibil

Tabel 3. Antibioterapia pe termen lung asociată cu menținerea protezei (după Barberan)

Microorganism	Primo-intenție	Alternative
Staphylococcus QS/ MS	Levofloxacină 750/24h iv, po+Rifampicină 600 mg/24h po Ciprofloxacină 750 mg /12h iv/po	Rifampicină 600 mg/24h po+Cefalexin 500-1000mg/8h po
Staphylococcus QR/MR	Linezolid 600mg/12h iv, po Cotrimoxazol 2 tb/12h iv, po Acid fucidic 500 mg/8h iv, po+/-	Teicoplanin 600 mg/24h iv, po +Rifampicină 600 mg /24h po

Scanned with OKEN Scanner

	Rifampicină 600 mg /24h po	
Streptococcus spp PS	Ceftriaxonă 2g/24h urmată de Amoxicilină 1g/8h +Rifampicină 600 mg /24h po	

QR- rezistent la quinolone, QS sensibil la quinolone

Tratamentul chirurgical standard constă în artroplastia de schimb în una sau două etape şi rezecţia completă a ţesuturilor infectate.

A. *Revizuirea într-o etapă* constă în îndepărtarea materialului protetic iniţial şi reimplantarea unei noi proteze (de preferat cu cement impregnat cu antibiotice) în cursul aceleiaşi operaţii.

Riscul recurenţei infecţiei este mare. Terapia sistemică cu antibiotice este rar utilizată.

Condiţiile care trebuie îndeplinite pentru realizarea acestui tip de intervenţie sunt:

- lipsa necesităţii unei alografe osoase,
- absenţa fistulei,
- ţesuturi moi lipsite de condiţii patologice severe,
- absenţa izolării MRSA sau *P. aeruginosa* (bacterii dificil de tratat) (11, 184).

B. *Artroplastia de schimb în două etape* este o metodă preferată de chirurgi, dar impune unele condiţii: calitate osoasă adecvată şi absenţa afecţiunilor severe coexistente. Local se inseră un spacer temporar impregnat cu antibiotice (pentru menţinerea lungimii membrului şi a mobilităţii parţiale a articulaţiei).

Implantarea unei noi proteze se realizează după >6 săptămâni, perioadă în care se administrează terapie sistemică cu antibiotice.

Scanned with OKEN Scanner

Eficiența terapiei este apreciată prin:
- dispariția manifestărilor clinice
- scăderea nivelului CRP serice (11, 74).

Menținerea protezei este recomandată în următoarele situații:

- Infecție ce survine în prima lună după implantare
- Infecție hematogenă tardivă
- Pacienți vârstnici.
- Absența stării septice
- Proteză funcțională
- Dacă agentul etiologic este stafilococul sau streptococul
- Dacă este disponibil un antibiotic cu biodisponibilitate orală (44, 74).

Tratamentul cu antibiotice trebuie continuat timp de >3 luni.

Rata globală de succes obținută cu rifampicină+ofloxacină a fost de 74%, iar pentru cei la care nu s-a îndepărtat proteza, rata de succes a fost de 62% (40, 101).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Aires de Sousa, de Lencastre H. Bridges from hospitals to the laboratory: genetic portraits of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones. FEMS Immunol Med Microbiol 2004; 40: 101-111.
2. Alexander J. W. Mechanism of immunologic suppression in burn injury. J Trauma, 1990; 30: S70-S75.
3. Allignet J, El-Solh N. Characterization of a new staphylococcal gene, vgaB, encoding a putative ABC transporter conferring resistance to streptogramin A and related compounds. Gene 1997; 202: 133-138.
4. Anguera I, Del Rio A, Miro JM, Matinez-Lacasa X, Marco F, Guma JR, Quaglio G, Claramonte X, Moreno A, Mestres CA, Mauri E, Azqueta M, Benito N, Garcia-de la Maria C, Almela M, Jimenez-Exposito MJ, Sued O, De Lazzari E, Gatell JM; Hospital Clinic Endocarditis Study Group. Staphylococcus lugdunensis infective endocarditis: description of 10 causes and analysis of native valve, prostethic vlave, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. Heart. 2005;91:e10.
5. Arias CA, Vallejo M, Reyes J, Panesso D, Moreno J, Castañeda E et al. Clinical and microbiological aspects of linezolid resistance mediated by the cfr gene encoding a 23S rRNA methyltransferase. J Clin Microbiol. 2008;46(3):892-6.
6. Atiyeh B. S, J Ioannovich, G. Maglicani, et al. Efficacy of moist exposed burn ointment in tha management of cutaneous wound and ulcers: a multicenter pilot study. Ann. Plast. Surg, 2002; 48: 226-227.
7. Baddour L.M, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy and

Scanned with OKEN Scanner

Management of Complications: A statement for health Care Professionals: Endorsed by the Infectious Disesses Society of America. Circulation 2005: 394-439.
8. Barberan J. Management of infections of osteoarticular prothesis. Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl.3): 93-101.
9. Beenken KE, Blevins JS, Smeltzer MS. Mutation of sarA in Staphylococcus aureus limits biofilm formation. Infect Immun 2003; 71: 4206-4211.
10. Beenken KE, Dunman PM, McAleese F et al. Global gene expression in Staphylococcus aureus biofilms. J Bacteriol 2004; 186: 4665-4684.
11. Bernard L, Hoffmeyer P, Assal M, Vaudaux P, Schrenzel J, Lew D. Trends in the treatment of orthopaedic prostethic infections. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 127-129.
12. Bokarewa MI, Jin T, Tarkowski A. Staphylococcus aureus: Staphylokinase. Int J Biochem Cell Biol. 2006;38(4):504-9.
13. Bolmstrom A, Ballow CH, Qwarnstrom A, et al. Multicenter assessment of linezolid antimicrobial activity and spectrum in Europe: report from the Zyvox antimicrobial potency study. Clin Microb Infect, 2002; 28: 801-803.
14. Boucher HW, Sakoulas G. Perspectives on daptomycin resistance, with emphasis on resistance in Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis. 2007;45(5):601-8.
15. British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults—2004 update. http://www.brit-thoracic.org.uk/c2/uploads/MACAPrevisedApr04.pdf.
16. Brown PD, Levine DP. Infective endocarditis in the injection drug user. Infect Dis Clin N Am. 2002;16:645-665.
17. Bui KQ, Banevicius MA, Nightingale CH et al. In vitro and in vivo influence of adjunct clarithromycin on the treatment of mucoid Pseudomonas aeruginosa. J . Antimicrob Chemother, 2000; 45: 57-62.
18. Burgert SJ, LaRocco MT, Wilansky S. Destructive native

Scanned with OKEN Scanner

the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J of Antimicrob Chemother, 2006; 56: 1035-42.
63. Hallin M, O. Denis, R. De Rick et al. Evolutionary relationships between sporadic and epidemic strains of healthcare-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 659-669.
64. Hartmann-Heurtier A, Robert J, Jacquemine S, et al. Diabetic foot ulcer and multidrog-resistant organisms: risk factors and impact. Diabet Med 2004: 710-5.
65. Haslinger-Loffler B, Kahl BC, Grundmeier M, et al. Multiple virulence factors are required for Staphylococcus aureus-induced apoptosis in endothelial cells. Cell Microbiol. 2005 Aug;7(8):1087-97.
66. Hawkey P, P. Finch. Tigecycline: in vitro performance as a predictor of clinical efficacy. Clin Microb Infect, 2007; 4: 354-362.
67. Heilmann C, Hartleib J, Hussain MS, Peters G. The multifunctional Staphylococcus aureus autolysin aaa mediates adherence to immobilized fibrinogen and fibronectin. Infect Immun. 2005 Aug;73(8):4793-802.
68. Hershberger E, Donabedian S, Konstantinou K et al. Quinupristin-dalfopristin resistance in Gram-positive bacteria: mechanism of resistance and epidemiology. Clin Infect Dis 2004; 38: 92–8
69. Hill E, P. Herijgers, Herregods M-C, W E. Peetermans. Evolving trends in infective endocarditis.Clin Microbiol Infect 2006; 12: 5-12.
70. Hill R, Kearns M, Ellington M, et al. Algorithmic features to presumptively identify PVL-positive MRSA in individual cases or survey trends in the UK. In: Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 17–20 September 2007. Washington, DC, USA: American Society for Microbiology. Abstract K-1083, p. 349.

Scanned with OKEN Scanner

Methicillin-Resistant /Staphylococcus aureus/ in Intensive Care Units in US Hospitals, 1992–2003. Clinical Infectious Diseases 2006;42:389–391

116. Montravers P, Veber B, Auboyer C, et al. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study. Crit Care Med (2002) 30:368–75

117. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant S. aureus infections among patients in the emergency department. N Engl J Med (2006) 355:666–74.

118. Moreillon P. New and emerging treatment of Staphylococcus aureus infections in the hospital setting. Clin Microbiol Infect. 2008;14(s3):32-41.

119. Naas T, Fortineau N, Spicq C, Robert J, Jarlier V, Nordmann P. Three-year survey of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus producing Panton-Valentine leukocidin in a French university hospital. J Hosp Infect. 2005;61(4):321-9.

120. Naber C. K. Future strategies for treating Staphylococcus aureus bloodstream infections. CMI, 2008, 14 (Suppl. 2): 26-34.

121. Nathwani D, Marina Morgan, Robert G. Masterton, Matthew Dryden, Barry D. Cookson, Gary French, Deirdre Lewis. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections presenting in the community. Journal of Antimicrob Chemother, 2008 61(5):976-994.

122. Nawrotek P, Borkowski J, Boron-Kaczmarska A, Furowicz AJ. The characteristics of staphylococcal enterotoxins produced by strains isolated from mastitic cows, including epidemiological aspects Przegl Epidemiol. 2005;59(4):891-902.

123. Novick C. Pathogenicity factors and their regulation. In

Scanned with OKEN Scanner

151. Spangehl MJ, Younger ASE, Masri BA et al. Diagnosis of infection following total hip arthroplasty. JBone Joint Surg Am 1997; 79: 1578-1588.
152. Stefani S, P.E. Varaldo. Epidemiology of methicilin-resistant staphylococci in Europe. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 1179-1186.
153. Stevens D L, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections. Clin Infect Dis 2005; 41: 1373-406.
154. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, et al. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Infect Dis (2007) 195:202–11.
155. Székely E, Eleonóra Fodor, J. Sóki, Monica Sabau, Lilla Lőrinczi, Doina Bilca. Incidence, antibiotic resistance and clonal relations of MRSA strains isolated from a Romanian university hospital. Journal Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica 2008, 1: 35-40
156. Szumowski JD, Cohen DE, Kanaya F, et al. Treatment and outcomes of infections by methicillin-resistant Staphylococcus aureus at an ambulatory clinic. Antimicrob Agents Chemother (2007) 51:423–8
157. Tacconelli E, G De Angelis, M A. Cataldo, E Pozzi , Ro Cauda. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemothe r2008 61(1):26-38
158. Tampuz A, Steckelberg JM, Osmon DR, Cockerill FR, et al. Advances in the laboratory diagnosis of prosthetic joint infection. Rev Med Microbiol 2003; 14: 1-14.
159. Tenover FC, FC, Veigel LM, Appelbaum PC et al. Vancomycin-resistant isolate of Staphylococcus aureus isolate from a patient in Pennsylvania. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 275-280.

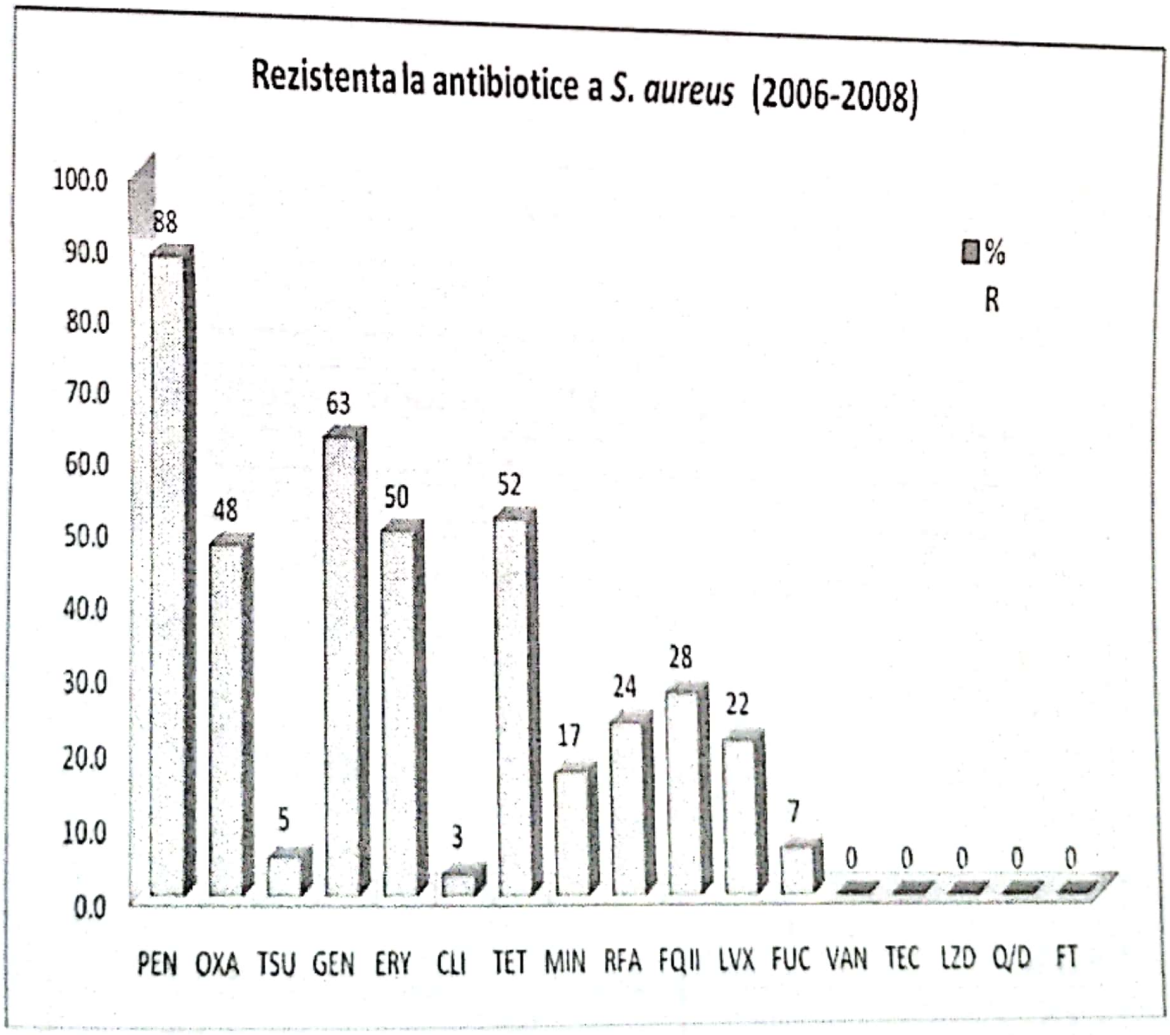
Scanned with OKEN Scanner

ANEXE

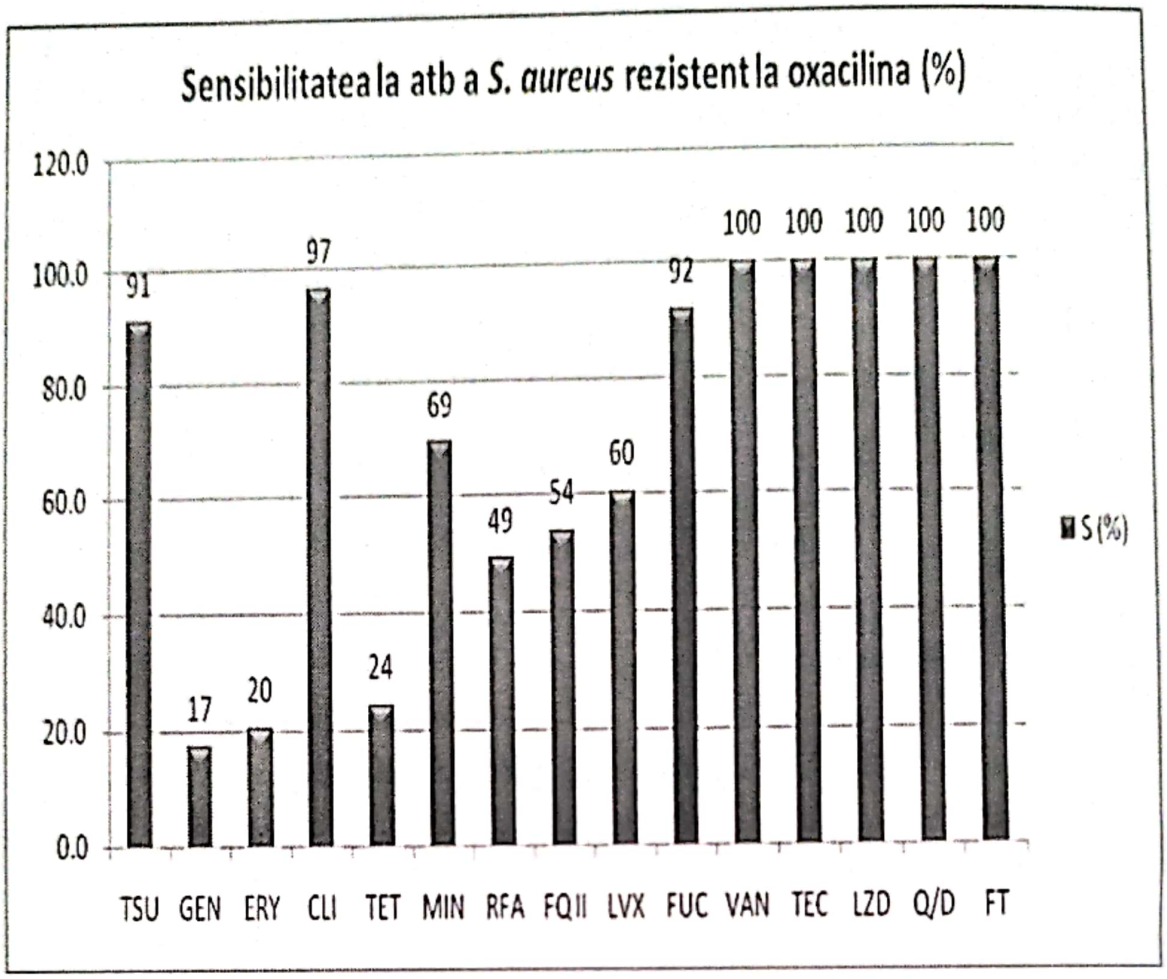
Scanned with OKEN Scanner

Grantul CNCSIS "MONITORIZAREA REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE A TULPINILOR DE STAFILOCOC IMPLICATE ÎN INFECȚIILE COMUNITARE SI NOSOCOMIALE ÎN SPITALUL CLINIC DE BOLI INFECȚIOASE IAȘI" s-a desfăşurat pe o perioadă de 3 ani (2006-2008), pe parcursul căreia a fost evaluată sensibilitatea la antibiotice a 302 tulpini de S. aureus şi a 173 tulpini de stafilococi coagulazo-negativ.

În figurile de mai jos sunt redate datele obținute prin monitorizarea profilului de rezistență al *Staphylococcus aureus* izolat din diferite tipuri de infecții de la pacienții spitalizați/adresați ambulator pentru consult în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase.



Scanned with OKEN Scanner



Rezistenta *S. aureus* la antibiotic (n=302)		
ATB	**R (n)**	**% R**
PEN	266	88.1
OXA	144	47.7
TSU	16	5.3
GEN	190	62.9
ERY	151	50.0
CLI	9	3.0
TET	157	52.0
MIN	51	16.9
RFA	72	23.8
FQ II	85	28.1
LVX	65	21.5
FUC	20	6.6
VAN	0	0.0

Scanned with OKEN Scanner

TEC	0	0.0
LZD	0	0.0
Q/D	0	0.0
FT	0	0.0

PEN-penicilina, OXA-oxacilina, TSU-cotrimoxazol, GEN-gentamicina, ERY-eritromicina, CLI-clindamicina, TET-tetraciclina, MIN-minociclina, RFA-rifampicina, NOR-norfloxacin, LVX-levofloxacina, FUC-acid fusidic, VAN-vancomicina, TEC-teicoplanin, FUR-nitrofurantoin, Q/D-quinupristin/dalfopristin.

S – sensibil, R – rezistent, I- intermediar rezistent, ATB – antibiotic.

Sensibilitatea la antibiotice a S aureus MetiR (n=144)

ATB	S (n)	%
TSU	131	91.1
GEN	25	17.2
ERY	29	20.3
CLI	139	96.6
TET	35	24.1
MIN	100	69.3
RFA	71	49.1
FQ II	77	53.6
LVX	87	60.4
FUC	132	91.8
VAN	144	100.0
TEC	144	100.0
LZD	144	100.0
Q/D	144	100.0
FT	144	100.0

Scanned with OKEN Scanner

Editura JUNIMEA, Iaşi – ROMÂNIA,
Bd. Carol I, nr.3-5, cod 700506,
tel./fax: 0232-410427
e-mail: junimeais@yahoo.com
office@editurajunimea.ro

PRINTED IN ROMANIA

Scanned with OKEN Scanner

Această carte vine în sprijinul pacienților pentru care rezistența la antibiotice este un factor vital şi care nu reuşesc să-şi facă auzită vocea, deşi acest grup reprezintă poate de 9-10 ori mai mult decît persoanele afectate de SIDA.

ISBN 978-973-37-1315-9

Scanned with OKEN Scanner